

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DISTROFIA MUSCULAR CONGÊNITA

Variações fenotípicas em

27 casos

ANAMARLI NUCCI

Campinas/SP

1992

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas, para obtenção do Título de Doutor em Medicina, área de Medicina Interna, pela médica ANAMARLI NUCCI.

Campinas, 03 de dezembro de 1992

Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Jr.
Orientador

N884d

18600/BC

ANAMARLI NUCCI

DISTROFIA MUSCULAR CONGÊNITA
Variações fenotípicas em 27 casos

Tese de Doutorado apresentada
à Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade
Estadual de Campinas/UNICAMP

Orientador: Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Jr.

Novembro/1992

Ao Prof. Dr. OSVALDO DE FREITAS JULIÃO

in memoriam

por me iniciar na arte e

na ciência da Neurologia Clínica

Aos meus pais,

com gratidão

À Mavi, ao Elber,

pelo convívio fraterno

Ao Thales, à Thaisa,

com amor

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Jr., pela orientação da tese, estímulo e valiosas sugestões.

Ao Prof. Dr. Luciano de Souza Queiroz que compartilhou o material neuropatológico, pela amizade e apoio.

À Profa. Dra. Maria Valeriana Leme de Moura Ribeiro, pelas sugestões e entusiasmo no acompanhamento da tese.

Ao Prof. Walter Pinto Jr., pelas sugestões e interesse pelo nosso trabalho.

Aos Profs. Drs. Konradin e Irene Metz, pela ajuda com os textos em alemão.

As colegas da Disciplina de Neurologia Infantil, Dra. Ana Maria Sedrez Gonzaga Fiovesana, Profa. Dra. Vanda Maria Gimenez Gonçalves e Sylvia Maria Ciasca, pelo encaminhamento dos pacientes e produtivo convívio profissional.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro e Dra. Diosely de Castro Silveira, pelos exames eletrencefalográficos.

Ao Dr. Claudio Pinho, pelos exames eletrocardiográficos

A Dra. Verônica de Araújo Zanardi, pela reavaliação dos exames de tomografia computadorizada cerebral.

Ao Sr. Ismael Vêncio, pela assistência técnica em microscopia óptica.

As Sras. Fátima Neder, Marilisa R. Martins e Geralda D. Padua, pela assistência técnica em microscopia eletrônica.

Ao Sr. Marco A. Gongora, pelo trabalho fotográfico.

Ao Marcio Rogério Ferreira Lima e Solange Adriana Bonin, pelo dedicado e competente trabalho de editoração.

Aos pacientes, pelo estímulo constante

Abreviaturas

ALD	Aldolase Muscular
ATPase	Adenosina Trifosfatase
CAISM	Centro de Atendimento Integrado da Saúde da Mulher
CPK	Creatinafosfoquinase
DCO-DM	Displasia Cérebro-ocular e Distrofia Muscular
DMC	Distrofia Muscular Congênita
DMC-F	Distrofia Muscular Congênita tipo Fukuyama
DMC-U	Distrofia Muscular Congênita tipo Ullrich
DMD	Distrofia Muscular Progressiva de Duchenne
D.MOC	Doença Músculo-óculo-cerebral
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletrencefalograma
EMG	Eletromiograma
ERG	Eletrorretinograma
ENMG	Eletroneuromiograma
FCH	Faculdade de Ciências Médicas
HC	Hospital das Clínicas
H&E	Hematoxilina e Eosina
LDH	Lactato-desidrogenase
NADH-TR	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo-Tetrazolium Redutase
ORO	Oil Red O
PAS	Ácido Periódico de Schiff
PEA	Potencial Evocado Auditivo
PEV	Potencial Evocado Visual
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SDH	Succinato-desidrogenase
S.MOC	Síndrome Músculo-óculo-cerebral
SNC	Sistema Nervoso Central
SWW	Síndrome de Walker-Warburg
TCC	Tomografia Computadorizada Cerebral
TGO	Transaminase Glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico-pirúvica
TRI	Tricrômico de Gomori
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

Í N D I C E

1. Apresentação.....	002
2. Análise da literatura.....	004
2.1. Contexto histórico e científico. De Howard a Fukuyama.....	005
2.2. DMC - classificações.....	012
2.3. DMC sem comprometimento do SNC.....	019
2.3.1. DMC "pura".....	019
2.3.2. DMC Ullrich.....	024
2.3.3. DMC grupo misto.....	028
2.4. DMC com comprometimento do SNC.....	031
2.4.1. DMC com leucoencefalopatia.....	032
2.4.2. DMC Fukuyama.....	036
2.4.3. Doença músculo-óculo-cerebral.....	050
2.4.4. Displasia cérebro-ocular e distrofia muscular.....	053
2.4.5. Síndrome de Walker-Warburg.....	054
2.4.6. Grupo heterogêneo de DMC com afecção do SNC.....	057
2.5. Genética.....	059
3. Objetivos da pesquisa.....	062
4. Casuística e Métodos.....	064
4.1. População de estudo.....	065
4.1.1. Critérios de inclusão.....	066
4.1.2. Critérios de exclusão.....	067
4.1.3. Critérios de diagnóstico da DMC.....	067
4.2. Casuística selecionada.....	068
4.3. Métodos.....	071
4.3.1. Dados pesquisados na anamnese.....	071
4.3.1.1. Antecedentes gestacionais.....	071
4.3.1.2. Procedimentos obstétricos.....	071
4.3.1.3. Condições do recém-nascido.....	072
4.3.1.4. Desenvolvimento neuromotor.....	072
4.3.1.5. Avaliação intelectual.....	073
4.3.1.6. Antecedentes pessoais patológicos.....	073
4.3.1.7. Heredogramas e antecedentes familiares de interesse.....	074
4.3.2. Exame clínico e neurológico.....	074
4.3.3. Exames complementares específicos.....	076
4.3.3.1. Enzimas musculares.....	076
4.3.3.2. Eletroencefalograma.....	076
4.3.3.3. Biópsia muscular.....	077
4.3.3.3.1. Colorações de rotina e histoquímica.....	077
4.3.3.3.2. Microscopia eletrônica.....	078
4.3.4. Exames complementares adicionais.....	079
4.3.4.1. Tomografia computadorizada cerebral.....	079
4.3.4.2. Eletroencefalograma.....	079
4.3.4.3. Eletrocardiograma.....	080
4.3.4.4. Potencial evocado visual.....	080

5. Resultados.....	081
5.1. Informações genéricas sobre a casuística.....	082
5.2. Dados pesquisados na anamnese.....	082
5.2.1. Antecedentes gestacionais.....	085
5.2.2. Procedimentos obstétricos.....	085
5.2.3. Condições do recém-nascido.....	086
5.2.4. Desenvolvimento neuromotor.....	088
5.2.5. Avaliação intelectual.....	090
5.2.6. Antecedentes pessoais patológicos.....	090
5.2.7. Aspectos genéticos.....	091
5.3. Exame clínico e neurológico.....	097
5.4. Exames complementares específicos.....	107
5.4.1. Enzimas musculares.....	107
5.4.2. Eletroneuromiograma.....	109
5.4.3. Biópsia muscular.....	110
5.4.3.1. Colorações de rotina e histoquímica.....	110
5.4.3.2. Microscopia eletrônica.....	121
5.5. Exames complementares adicionais.....	135
5.5.1. Tomografia computadorizada cerebral.....	135
5.5.2. Eletrencefalograma.....	136
5.5.3. Eletrocardiograma.....	137
5.5.4. Potencial Evocado Visual.....	137
5.6. Variações fenotípicas e tipos de DMC.....	138
5.7. Tipos de DMC em pacientes da mesma genealogia.....	142
6. Discussão.....	144
7. Conclusões.....	167
8. Resumo.....	172
9. Summary.....	176
10. Referências Bibliográficas.....	182
11. Anexo.....	213

índice de Tabelas

Tabela I - Casuística quanto a número de ordem, nome, sexo, raça, e datas de nascimento, de admissão ao Ambulatório de Afecções Neuromusculares e da biópsia muscular....	069
Tabela II - Dados de anamnese sobre antecedentes gestacionais, procedimentos obstétricos e condições neonatais em 27 casos de DMC.....	083
Tabela III - Desenvolvimento neuromotor de 27 casos de DMC...	089
Tabela IV - Dados do exame neurológico em 27 pacientes com DMC, segundo avaliação inicial e final.....	098
Tabela V - Aspectos morfológicos observados no músculo bíceps braquial, nas colorações pela Hematoxilina e Eosina e Gomori modificado. Análise de 26 casos.....	112
Tabela VI - Variações fenotípicas em 27 casos de DMC.....	139

índice de Gráficos

Gráfico I - Casuística quanto a idade do paciente na admissão e na data da biópsia muscular; período de seguimento.....	070
Gráfico II - Medidas de perímetro craniano em pacientes com DMC e do sexo masculino.....	105
Gráfico III - Medidas de perímetro craniano em pacientes com DMC e do sexo feminino.....	106
Gráfico IV - Valores da atividade enzimática (CPK, ALD, LDH, TGO, TGP) em amostras de soro em 27 casos de DMC.....	108
Gráfico V - Tipos de DMC considerando as expressões fenotípicas em 27 casos.....	143
Gráfico VI - Tipos de DMC em pacientes da mesma genealogia...	143

índice de Ilustrações

Heredogramas

Casos 1 a 6.....	092
Casos 7 a 11.....	093
Casos 12, 13 e 27, 14 e 16.....	094
Casos 15, 17, 18 e 25, 19.....	095
Casos 20 e 23, 21, 22, 24, 26.....	096

Figuras

01 a 12 - Microscopia óptica.....	115 a 120
13 a 36 - Microscopia eletrônica.....	123 a 134

APRESENTAÇÃO

A expressão Distrofia muscularis congenita (DMC), criada por Howard⁶⁹ (1908), explicita as condições essenciais para o diagnóstico da afecção que ela denomina: a primeira, presença de alterações distróficas na musculatura esquelética e a segunda, ser doença co-natal. A primeira condição coloca a DMC no grupo das distrofias musculares, e a segunda, aproxima-a das miopatias congênitas.

A DMC é de etiologia desconhecida e não há marcador genético ou molecular disponível para sua identificação; por isso, suscita ainda muitas controvérsias. Uma conceituação definitiva da DMC e sua classificação são impossíveis na atualidade e o conceito disponível é de caráter operacional, qual seja, hipotonia e/ou deficiência motora com ou sem contraturas, presentes ao nascimento ou observadas precocemente, como manifestações de distrofia muscular objetivada por exame histopatológico.

As manifestações clínicas enunciadas acima apresentam-se isoladamente, configurando a DMC "pura", ou fazem parte de quadros clínicos mais complexos e graves, sinteticamente rotulados de DMC "plus". A DCM "plus" inclui:

- hipodensidade difusa da substância branca cerebral diagnosticada por exames neurorradiológicos, associada à inteligência normal ou a graus variados de retardamento mental, com ou sem epilepsia.
- anomalias do desenvolvimento ocular e/ou encefálico, no contexto da doença de Fukuyama (DMC-F), doença músculo-óculo-cerebral (D.MOC), displasia cérebro-

ocular e distrofia muscular (DCO-DM) e síndrome de Walker-Warburg (SWW).

É matéria em debate no momento, se estamos diante de uma síndrome com variantes ou de diferentes síndromes, sendo evidente na literatura duas posições que se contrapõem: a dos agregacionistas e a dos divisionistas. Contudo, acreditamos que a solução virá através da análise detalhada de quantidade significativa de casos e em especial, da descoberta de marcador específico.

Nesse contexto, a possibilidade de estudar um grupo de pacientes com o diagnóstico de DMC, pareceu-nos de interesse e factível através do Ambulatório de Afecções Neuromusculares do HC/UNICAMP.

No período de janeiro de 1982 a junho de 1991 realizamos 435 biópsias musculares. Selecionamos 26 (5,9%) com o diagnóstico histopatológico de miopatia primária, compatível com distrofia muscular, tendo a correlação clínico-patológica sugerido DMC. Acrescentamos outro caso com estudo clínico, completando a casuística da presente pesquisa.

O trabalho de tese consta de: análise da literatura sobre a DMC, desenvolvida através de subtemas, visando a uma exposição detalhada; objetivos da pesquisa; casuística e metodologia. Em sequência estão os capítulos de resultados, discussão, conclusões, resumo, summary e referências bibliográficas. Finalizando, anexamos o modelo de protocolo aplicado aos casos.

ANÁLISE

DA

LITERATURA

2.1. CONTEXTO HISTÓRICO E CIENTÍFICO. DE HOWARD A FUKUYAMA

No final do século XIX, com as descrições de Werdnig e Hoffmann, estava caracterizada a amiotrofia espinhal infantil. Essa afecção, expressa por paralisia e hipotonia do tronco e membros, de maneira geral com início no segundo semestre de vida, era relatada como tendo evolução progressiva e fatal. Esse desfecho possibilitava que o diagnóstico fosse estabelecido, em definitivo, pelo método corrente, ou seja, a autópsia. Os achados relevantes compreendiam diminuição e degeneração de motoneurônios alfa da medula espinhal, redução de fibras das raízes ventrais e troncos nervosos e mais, alterações secundárias no músculo esquelético.

No início do século XX, Oppenheim descreveu a miatonia congênita, caracterizando-a também por déficit de força muscular e hipotonia intensas, mas de início ao nascimento ou pouco depois e com tendência à melhora. Assim, à clínica, a "doença de Oppenheim" ou amiotonia congênita (como posteriormente foi conhecida), diferenciava-se da doença de Werdnig-Hoffmann pela evolução benigna e pelo início mais precoce.

A relativa benignidade dos casos descritos por Oppenheim e seus seguidores, aliada à ausência de outro método que não a necrópsia, para diagnóstico efetivo, obrigaram as neurociências à longa espera; espera para conhecer objetivamente as semelhanças e as diferenças entre a amiotrofia espinhal e a amiotonia congênita.

Por outro lado, era conhecida a distrofia muscular de Duchenne (DMD), em seus aspectos clínicos e histopatológicos. De evolução progressiva, início dos sinais clínicos aos três ou quatro anos, afetava indivíduos do sexo masculino, levando-os à perda da capacidade de andar, a partir dos oito anos.

Nesse contexto, Batten⁹ (1903) descreveu três casos de "miopatia do tipo infantil", nos quais a clínica era superponível à da amiotonia congênita. Entretanto, não houve qualquer comprovação morfológica da miopatia, embora em dois casos a reação muscular ao estímulo farádico fosse compatível com esse diagnóstico.

Outro relato de Batten^{7,8} (1903) sob o título de "miosite fibrosa", apresentava um menino com déficit proximal e múltiplas contraturas, notadas desde os nove meses de vida. Ao exame *post-mortem*, o neuro-eixo estava normal, mas o músculo mostrava fibrose intensa, infiltração adiposa e variação do diâmetro de suas fibras, sem sinais de inflamação. A descrição clínica e histopatológica corresponde à DMC, mas o autor não deu mostras de ter cogitado esse diagnóstico. Contudo, na opinião de Banker⁴ (1988), esse representa o primeiro relato confirmado de DMC.

Howard⁶⁹ (1908), foi quem utilizou pela primeira vez a expressão DMC a propósito de uma observação clínica e patológica. A criança examinada apresentava pés tortos congênitos, entre outras contraturas, lembrando o quadro clínico da artrogripose múltipla. O exame macroscópico do sistema nervoso central (SNC) nada revelou de anormal, bem como o estudo dos plexos e nervos.

Os vários músculos dissecados mostraram desde normalidade (músculos da face), a atrofia em graus variados, até substituição completa por tecido adiposo. A nível microscópico, o autor referia que as alterações observadas nos músculos eram idênticas as da distrofia muscular pseudo-hipertrófica.

Batten¹¹ (1911) reconhecia a grande dificuldade de distinção entre a paralisia por afecção espinhal primária daquela por afecção muscular primária. O autor^{10,11} defendia possível origem muscular em alguns casos então relatados como doença de Oppenheim. Batten¹² (1915) descreveu dois casos de miopatia numa família que foi acompanhada por décadas¹⁷².

Até 1920, encontramos outros casos na literatura com clínica de amiotonia congênita e diagnóstico *post-mortem* de miopatia:

O relato de Spiller (1904-1905) salientava a normalidade do corno anterior da medula e do sistema nervoso periférico. As fibras musculares eram pequenas e atroficas. Havia aumento do tecido conjuntivo e gorduroso apenas nos músculos dos pés [apud Spiller¹⁵⁸ (1913), Greenfield & Stern⁵⁹ (1927)]. A descrição limitada da patologia muscular¹¹³ e a falta de sinais distróficos musculares^{58,113,152}, nesse caso não permitiria sua caracterização como DMC, podendo ser interpretado como amiotrofia espinhal⁵⁸.

Nos dois casos de Collier & Holmes²² (1909) o exame do músculo era tido como sugestivo de miopatia, mas as fibras nervosas periféricas eram pouco mielinizadas e havia redução do número de células motoras na medula espinhal. Apesar desses

dados, autores como Banker e col⁵ (1957) aceitaram o diagnóstico de distrofia muscular. Já para Short¹⁵² (1963) esse diagnóstico seria duvidoso. Para Nonaka e Chou¹¹³ (1979) os casos de Collier & Holmes²² (1909) e o de Councilman & Dunn²³ (1911) deveriam ser considerados como doença de Werdnig-Hoffmann.

As observações isoladas de Finkelnburg⁴⁷ (1908), Lereboullet & Baudouin (1909) Capud Lelong e col⁸⁶ (1962) e o caso 3 de Haushalter⁶³ (1920) compreendiam miopatias congênitas diagnosticadas pelos aspectos distróficos musculares e pela falta de afecção da medula espinhal e dos nervos periféricos. Essa dupla verificação patológica tornava o diagnóstico indiscutível⁴⁸. Entretanto, para Nonaka & Chou¹¹³ (1979), apenas o caso de Haushalter⁶³ (1920) foi considerado como tendo diagnóstico consistente de DMC pelos seus aspectos clínicos e patológicos.

No período 1921-1930 encontramos na literatura o artigo de Silberberg¹⁵⁴ (1923) onde consta relato de amiotonia congênita devido a miopatia. O diagnóstico apoiava-se na ausência de comprometimento do SNC e no aspecto muscular que para o autor era do tipo miopático primário. A reinterpretção dos achados musculares, segundo Nonaka & Chou¹¹³ (1979), não permitiu um diagnóstico seguro de DMC. Essa opinião não é compartilhada por outros autores⁴⁸.

Ullrich¹⁷³ (1930) definia o "tipo atônico-esclerótico da DMC", caracterizando-o por hipotonia congênita, contraturas articulares proximais, intensa extensibilidade distal, calcâneo proeminente, palato em ogiva, sinal de Chvostek, sudorese intensa

e inteligência normal (este tipo de DMC será analisado em 2.3.2).

Seguiram-se as publicações de Menges (1931) com um caso [apud De Lange²⁶ (1937)]; De Lange²⁶ (1937) com três casos e Turner (1940) com seis casos [apud Turner & Lees¹⁷² (1962)]. Dessas publicações destacamos a de De Lange e a de Turner que alertavam para o caráter familiar da miopatia. Anteriormente, o caso 3 de Haushalter⁶³ (1920) havia sido apresentado como afecção de recorrência familiar.

Turner¹⁷¹ (1949) confirmava, pelo exame histopatológico de necrópsia, a condição miopática de uma paciente com amiotonia congênita, nascida em família de 13 membros, sendo seis afetados. Eis uma comprovação de que a amiotonia congênita é uma síndrome clínica. Como tal, pode ser resultante de afecção do motoneurônio alfa ou de doença muscular primária, como o caso em questão, exemplo de DMC não progressiva.

Na década de 50, a literatura acumula raras informações sobre a DMC:

Jervis⁷² (1955), ao descrever uma forma de distrofia muscular com desmielinização extensa do cérebro, anteviu a possibilidade de comprometimento associado do cérebro e do músculo. O autor estudou uma família ítalo-americana de consanguíneos e detectou cinco indivíduos, de ambos os sexos, possivelmente afetados por doença semelhante. Dois irmãos foram institucionalizados por causa de distrofia muscular e retardo mental. Ambos tinham espasticidade e eram epiléticos, sendo que um deles faleceu após estado de mal. À necrópsia, as alterações encontradas nos músculos mostraram-se compatíveis com distrofia

muscular. Foram comprovadas: atrofia cortical e de nervos ópticos; dilatação dos ventrículos; desmielinização cerebral, do cerebelo e do trato piramidal e heterotopias neuronais no subcórtex frontal. A citoarquitetura cortical estava preservada e a medula espinhal normal.

Richter e Humphreys¹³⁷ (1955) registraram um caso de miopatia congênita benigna. Levesque e col¹⁸⁹ (1956) discutiram dois casos de DMC, em filhos de consanguíneos que evoluíram para a morte aos seis meses de vida. Houve verificação anatômica do sistema nervoso e dos nervos em ambos os casos; com resultados normais. A análise histológica de um dos casos revelou associação aleatória de miofibras normais, hipertróficas, atroficas e em regeneração, nos vários músculos analisados. Havia, também, moderada proliferação de tecido conjuntivo, mas sem sinais inflamatórios.

Banker e col⁵ (1957) descreveram dois irmãos com miopatia congênita fatal, mostrando alterações patológicas idênticas às da distrofia muscular progressiva. Em um caso, a apresentação clínica mais expressiva era de artrogripose múltipla; em outro, hipotonia e fraqueza.

Farber e Craig⁴¹ (1958) discutiram, na Conferência Clínico-patológica do Children's Medical Center de Boston, sobre paciente falecida aos seis meses, portadora de hipotonia congênita, com músculos miopáticos e normalidade do SNC. O diagnóstico foi de DMC, tendo Denny-Brown opinado sobre a raridade da afecção.

Greenfield e col⁵⁸ (1958) reconheceram que havia poucos casos na literatura, nos quais o diagnóstico de DMC estava bem estabelecido, confirmado por exames patológicos. Acrescentaram dois casos próprios, expressos por artrogripose múltipla, denominando-os distrofia muscular infantil precoce de Batten.

Resumindo a literatura sobre a DMC até o final dos anos 50, podemos afirmar que desde a descrição inicial por Howard houve longo período até sua caracterização definitiva como doença. A DMC passou a ser distinguida da amiotrofia espinhal progressiva, principalmente pelo aspecto anátomo-patológico, uma vez que com ela mantém semelhanças clínicas, em especial quanto à hipotonia. Por outro lado, em relação à DMD, os relatos de DMC registravam mais semelhanças histopatológicas do que clínicas, já que destacava-se na DMC a precocidade de suas manifestações e a frequente associação com artrogripose.

A raridade da DMC era motivação para o registro de casos isolados como os de Lelong e col⁸⁶ (1962); O'Brien¹¹⁸ (1962); Short¹⁵² (1963) e Gubbay e col⁶⁰ (1966) ou de pequenas casuísticas (dois a oito casos) como as de Pearson e Fowler¹³¹ (1963); Wharton¹⁸³ (1965); Fontaine e col⁴⁸ (1965); Zellweger e col¹⁹¹ (1967); Zellweger e col¹⁹² (1967); Vassella e col¹⁷⁴ (1967) e Rotthauwe e col¹³⁹ (1969).

Vassella e col¹⁷⁴ (1967), sintetizando o conhecimento acumulado na literatura ocidental, definiram a DMC como miopatia primária, presente ao nascimento e manifestada por quadro clínico de amiotonia congênita ou artrogripose múltipla, tendo as mesmas alterações histológicas da distrofia muscular progressiva.

é do início dos anos 60 a publicação de Fukuyama sobre uma forma peculiar de distrofia muscular progressiva congênita, pois que vinha associada a retardo mental e convulsões⁴⁹. Denominada originalmente distrofia cérebro-muscular⁴⁹, passou a ser conhecida como tipo Fukuyama da DMC (DMC-F).

Uma casuística de 15 pacientes permitiu a caracterização da DMC-F por: início precoce com hipotonia, hipocinesia e atrofia muscular difusa, mas de predomínio proximal; comprometimento frequente da musculatura facial e contraturas também muito frequentes; distúrbio mental, com retardo na aquisição da linguagem, convulsões e herança autossômica recessiva⁴⁹.

Com a descrição da DMC-F ficou estabelecida a distinção entre a DMC definida por Vassella e col¹⁷⁴ (1967), encontrada em maior frequência no ocidente, em geral não associada a comprometimento do SNC e a DMC-F descrita no Japão⁴⁹, de grande prevalência nesse país e com comprometimento do SNC.

2.2. DISTROFIA MUSCULAR CONGÊNITA - CLASSIFICAÇÕES

A DMC tem sido classificada entre as distrofias musculares^{178,183} e as miopatias congênitas^{16,33}, situação que tende a permanecer até que sua etiologia e etiopatogenia sejam esclarecidas. Enquanto isso, outros critérios servem de base para classificações. Lelong e col⁸⁶ (1962) apresentaram uma

classificação de DMC baseada na evolução e severidade do quadro clínico (Quadro 1).

A classificação de Nonaka & Chou¹¹³ (1979) é mais abrangente, utilizando-se de critérios clínicos, evolutivos e histopatológicos (Quadro 2). Banker⁴ (1986) privilegiou a distinção entre DMC e DMC-F, destacando também a síndrome da espinha rígida (Quadro 3). A autora⁴ é voz isolada quanto a esse destaque, uma vez que a espinha rígida tem sido interpretada como um sinal de doença neuromuscular.

Fenichel¹⁴³ (1988) classificou a DMC com base em aspectos genéticos e evolutivos e na presença ou ausência de comprometimento do SNC (Quadro 4).

Apresentamos no Quadro 5 a situação da DMC na classificação das distrofias musculares, segundo Walton e Gardner-Medwin¹⁷⁶ (1988).

Quadro 1

DMC - CLASSIFICAÇÃO
Lelong e cols⁸⁶ (1962)

1. Forma benigna, não progressiva ou lentamente progressiva

2. Forma maligna, severa ou rapidamente progressiva

Quadro 2**DMC - CLASSIFICAÇÃO**

Nonaka & Chou¹¹³ (1979)

-
1. DMC severa, incluindo artrogripose múltipla miopática
 2. Miopatia congênita benigna sem achados específicos
 3. DMC com comprometimento do SNC: doença de Fukuyama
 4. DMC atônica-esclerótica ou miopatia congênita atônica-esclerótica (doença de Ullrich)
 5. DMC - grupo misto
-

Quadro 3**DMC - CLASSIFICAÇÃO***Banker⁴ (1986)*

- Tipo 1**Distrofia Muscular Congênita****- Tipo 2****Distrofia Muscular Congênita Fukuyama****- Tipo 3****Síndrome da espinha rígida**

Quadro 4***DMC - CLASSIFICAÇÃO******Fenichel⁴³ (1988)***

. DMC sem comprometimento cerebral

Leve (progressão lenta; não progressiva; com melhora)

Severa

Hipotônica-esclerótica

. DMC com comprometimento cerebral

Tipo Fukuyama

Com hipomielinização

Com anomalias cérebro-oculares

. DMC de herança autossômica dominante

Quadro 5

Situação da DMC na Classificação das Distrofias Musculares

Walton & Gardner-Medwin¹⁷⁸ (1986)

-
- A. Distrofias Musculares Ligadas ao X
 - B. Distrofias Musculares Autossômicas Recessivas
 - escápulo-umeral
 - autossômica recessiva da infância
 - ? proximal tardia (membros inferiores)
 - ? miopatia do quadríceps
 - distal
 - congênita
 - Ullrich
 - Fukuyama
 - C. Distrofias Musculares Autossômicas Dominantes
-

2.3. DMC SEM COMPROMETIMENTO DO SNC

2.3.1. DMC "pura"

Rospide e col¹³⁸ (1972) escreveram sobre aspectos clínicos e evolutivos de 13 casos de DMC; a nove dos quais chamaram DMC pura e a quatro, de DMC com artrogripose. Leyten e col⁹³ (1989), por outro lado, empregaram DMC "pura" em contraposição a DMC com envolvimento do SNC. Para esses autores⁹³, a DMC "pura" englobaria as formas não progressivas, as lentamente progressivas e as formas severas com artrogripose múltipla. Nesse grupo estaria a maior parte dos casos "típicos da DMC dos países ocidentais", nos dizeres de Walton e Gardner-Medwin¹⁷⁸ (1988).

Há exemplos de DMC "pura" nas casuísticas provenientes da Alemanha [Rottthauwe e col¹³⁹ (1969)]; Otto & Lucking¹²⁷ (1971)], Canadá [McMenamin e col¹⁰¹ (1982)], Espanha (Posada e col¹³⁴ (1988)), EUA [Zellweger e col^{191,192} (1967)], Finlândia [Donner e col³² (1975)], França [Serratrice e col¹⁴⁹ (1980)], Holanda [Leyten e col⁹³ (1989)], Inglaterra [Jones e col⁷³ (1979)], Itália [D'Attoma e col²⁵ (1970)], Japão [Kihira & Nonaka⁷⁸ (1985)], Suécia [Gamstorp⁵³ (1971)], Suíça [Vassella e col¹⁷⁴ (1967)] e Uruguai [Rospide e col¹³⁸ (1972)]. No Brasil, Oliveira e col¹²¹ (1991), em 17 casos, tiveram seis (35,2%) que poderiam ser classificados como de DMC "pura".

Sob o aspecto clínico a DMC "pura"^{93,138} ou sem comprometimento do SNC⁴³ pode se manifestar quer na vida intra-úterina, quer logo após o nascimento. Intra-útero, manifesta-se pelos sinais indiretos de hipotonia que são a diminuição dos movimentos fetais e a apresentação pélvica. Ao nascimento, os sinais da miopatia são hipotonia, fraqueza muscular generalizada, artrogripose múltipla ou contraturas mais focais, como torcicolo e pé torto.

A gestação dos pacientes com DMC, em regra, foi sem intercorrências¹⁰¹, a termo⁹³, ou segundo Donner e col³² (1975), de duração de 39 a 41 semanas em 78,5% e acima de 41 semanas em 21,4%. Movimentos fetais diminuídos ocorreram em 50% dos casos, nos quais a informação esteve disponível³² ou em 8,3% nos casos de McMenamin e col¹⁰¹ (1982). A apresentação fetal pélvica foi observada em 20% dos casos de Donner e col³² (1975) e em 25% nos de Leyten e col⁹³ (1989).

O período neonatal nos casos de DMC é tido como não complicado¹⁰¹, embora autores^{32,93,101} citassem dificuldades à sucção em número não determinado de casos e hipóxia⁹³ em 20%.

Hipotonia e fraqueza desde o nascimento constituíram o modo de apresentação em todos os casos de McMenamin e col¹⁰¹ (1982) e hipotonia nos de Donner e col³² (1975). Presença de contraturas ao nascer variou de 36,3% a 60%, em diferentes casuísticas^{32,93,101} e houve de 18 a 20% de artrogripose múltipla^{101,149}.

O déficit motor, tido como generalizado, mas de predomínio proximal, afetava os músculos cervicais^{32,101,121} e da

face, poupando aqueles responsáveis pela mobilidade ocular extrínseca^{32,101}.

Atrofia muscular esteve presente em cerca de 40% dos casos de Oliveira e col¹²¹ (1991). Quando muito acentuada e difusa, ela repercute no tipo físico do paciente, sugerindo a Brooke¹⁶ (1986) a expressão "homem palito". Pseudo-hipertrofia de panturrilhas era muito rara^{32,93,121} ou como regra ausente⁷⁸.

O laboratório na DMC "pura" mostrou aumento da atividade das enzimas musculares em 60% dos casos, segundo revisão de Serratrice e col¹⁴⁹ (1980). Aumentos de creatina-fosfoquinase (CPK) e lactato-desidrogenase (LDH) foram observados entre 60-70% dos casos de Donner e col³² (1975).

O eletromiograma (EMG), em regra, permitiu comprovar o processo miopático^{32,93,101,121,127,149}, pelo registro de potenciais de unidades motoras polifásicos, de breve duração, amplitudes baixas e padrões de interferência paradoxal. Teve interesse também na exclusão de casos de miotonia³². Poucos casos tiveram EMGs normais ou sugestivos de processo neurogênico^{101,121}. EMG de interpretação difícil, com agrupamentos de potenciais polifásicos¹⁴⁹ ou de resultados duvidosos³² foram relatados. De seis EMGs de resultados duvidosos, quatro eram de pacientes entre quatro meses a dois anos³². As velocidades de condução nervosa foram normais para a idade dos pacientes^{32,78,101}.

A biópsia muscular na DMC, por definição, deve mostrar características distróficas, como variação no diâmetro das fibras musculares, fibrose do endomísio e perimísio, núcleos em posição

central em número de fibras acima do normalmente esperado; sinais discretos de mionecrose, fagocitose e regeneração muscular; ausência de sinais inflamatórios ou apenas vestígios de inflamação^{1,78,113,149}. Descrições de anormalidades do fuso muscular na DMC são raras¹⁹. Quando presente, parecia proporcional ao grau de afecção do músculo¹⁹, tendo sido observado espessamento da cápsula do fuso, degeneração e necrose de fibras intrafusais.

As alterações histopatológicas encontradas variaram desde ligeiras alterações miopáticas à substituição do músculo por tecido fibro-adiposo³². Na autópsia de um caso de McMenamin e col¹⁰¹ (1982), com duas biópsias anteriores mostrando "alterações mínimas", ficaram comprovadas alterações histológicas difusas e severas, inclusive em músculos intercostais e diafragma.

O exame histoquímico do músculo permitiu observar a afecção de fibras musculares dos tipos I e II, sem preferência³². Excluiu padrões histoquímicos sugestivos de outras miopatias congênitas com alterações mitocondriais, corpos nemalínicos ou focos centrais^{32,78,101}. Predominância de fibras de tipo I foi registrada em 25% dos casos de McMenamin e col¹⁰¹ (1982) e também em casos de outros autores^{16,78,149}. Predominância de fibras tipo II foi descrita ocasionalmente⁷⁸.

A análise ultra-estrutural do músculo na DMC mostrou achados inespecíficos, como excesso de colágeno entre as fibras musculares^{1,45,77}, presença de adipócitos e fibras atroficas⁴⁵, núcleos centrais e aumento do número de núcleos subsarcolemais, dilatação do retículo sarcoplasmático^{1,60,101,127},

desestruturaco de miofilamentos^{1,127}, perda de miofilamentos^{101,127}, alteraco de banda Z⁷⁷, proliferação ocasional de mitocndrias^{1,101} e junção mioneural normal¹.

Avaliações pelo eletrencefalograma (EEG) resultaram em exames normais em todos os pacientes estudados¹⁰¹ ou na maioria deles³². Raras descrições de ondas agudas focais^{32,191}, ondas lentas focais³², ou aumento da atividade lenta³² e atividade paroxística difusa¹⁹¹ puderam ser encontradas na literatura, em diferentes EEGs de quatro pacientes. Nenhum deles era convulsivo, dois tinham o diagnóstico da forma severa da DMC¹⁹¹ e um tivera distocia de parto³².

Doutros exames laboratoriais, incluindo líquido cefalorraquidiano, eletrólitos e eletroforese de proteínas séricas, não foram contributrios. O eletrocardiograma (ECG), em geral, esteve dentro de limites normais^{32,101,121}. Paraproteinemia IgG foi destacada em um texto⁹⁵. A hipoglicemia observada em um caso de Shu e col¹⁵³ (1989) revestiu-se de interesse, pois a correção dietética adequada possibilitou que fossem resolvidos os episódios de hipoglicemia e acidose metabólica associados à DMC.

Quanto  evolução, a distinção rígida em forma benigna e maligna da DMC^{86,191,192}  insatisfatória na prática médica, considerando que nas casuísticas maiores e de acompanhamento mais prolongado, evidenciou-se grande variabilidade de comprometimento clnico^{32,101}.

A evolução da DMC parece impossível de ser prevista em função dos sintomas iniciais^{32,149}. A piora da disfunção motora

esteve relacionada ao aumento ou aparecimento de retrações articulares¹²¹. Um programa vigoroso de terapia física parece ser necessário para reduzir contraturas antigas e prevenir novas^{41,73}, permitindo o desenvolvimento de todo o potencial muscular disponível.

A DMC sem comprometimento do SNC é de etiologia desconhecida, mas evidências de doença herdada em caráter autossômico recessivo, têm sido apontadas em várias casuísticas¹⁷⁴.

A possibilidade da DMC ser uma afecção consequente à síntese anômala de colágeno foi sugerida por Fridzianska e col¹⁴⁵ (1982). Para emitir tal hipótese, os autores apoiaram-se na observação, em biópsias musculares, de células semelhantes à miofibroblastos com síntese proteica muito ativa.

2.3.2. DISTROFIA MUSCULAR CONGÊNITA TIPO ATÔNICO ESCLERÓTICO OU TIPO ULLRICH

Há controvérsias quanto à nosologia da afecção descrita por Ullrich¹⁷³ (1930). Ele a considerou um tipo de DMC, o tipo atônico-esclerótico. Alguns autores preferem o nome de Doença de Ullrich^{110,113,116,144} ou Síndrome de Ullrich¹⁰², aguardando melhor conhecimento patogênico da afecção. Walton & Gardner-Medwin¹⁷⁸ (1988) classificaram-na separadamente da DMC e da DMC-F, todas no grupo das distrofias musculares autossômicas

recessivas. Fenichel⁴³ (1988) considerou-a um subtipo da DMC sem comprometimento do SNC.

Após a descrição original¹⁷³, vários anos passaram até que acréscimos de casos semelhantes ocorressem na literatura com os artigos de Stober (1939), Gott & Josten (1954), Schneider (1957) [apud Furukawa & Toyokura⁵² (1977)] e de Rotthauwe e col¹³⁹ (1969), totalizando sete casos, pela literatura alemã.

Nihei e col¹¹⁰ (1979) revisaram a literatura japonesa, encontrando sete casos de DMC-U, de 1965 a 1976, afora o de sua descrição. Outras publicações sobre o tema são de Furukawa & Toyokura⁵² (1977) com três novos casos, Nonaka e col¹¹⁶ (1981) com três novos casos, entre os japoneses. Na literatura ocidental encontramos os artigos de Meix & Pascual-Castroviejo¹⁰² (1980) com três casos, Serratrice & Pellissier¹⁵⁰ (1983) e De Paillette e col²⁷ (1989), Santoro e col¹⁴⁴ (1989) e Fernandez e col⁴⁴ (1991), com casos isolados. Ricci e col¹³⁶ (1988) descreveram dois casos de DMC-U de início tardio.

Interessante notar que a DMC-U foi divulgada com exclusividade na literatura alemã e japonesa até que Furukawa e Toyokura⁵² (1977) comunicaram-na em inglês. Acredita-se^{27,43,52,102,110}, entretanto, que hajam casos da afecção, reportados como miopatia congênita benigna, DMC ou artrogripose múltipla, indistintamente da DMC-U. De fato, algumas características clínicas são comuns, a saber: hipotonia, sucção e choro, fracos e contraturas presentes ao nascimento. Outras são mais específicas da DMC-U^{110,150}, tais como a combinação de acrotonia e contraturas proximais, não comprometimento da

musculatura dependente de inervação craniana, biotipo longilíneo e extremidades finas, palato ogival, calcâneo proeminente, reflexos profundos normais, sinal de Chvostek, hiperidrose e inteligência normal ou superior.

Nem todas essas características estavam presentes num caso de DMC-U¹¹⁶ e discretas modificações puderam ser constatadas, como diminuição^{27,102} ou abolição¹¹⁶ dos reflexos profundos e leve comprometimento da musculatura facial¹¹⁶. Contudo, a hiperextensibilidade das articulações distais (acrotonia), as contraturas proximais e a inteligência normal eram constantes.

O desenvolvimento de escoliose¹⁰² e cifoescoliose^{44,110,116} tem sido enfatizado, assim como tendência à infecção recorrente do trato respiratório⁵². Para explicar, pelo menos em parte, tal susceptibilidade, foi sugerido depressão da imunidade celular⁵², tema não enfatizado nos estudos posteriores sobre a DMC-U. Exames de imunoglobulinas séricas, ocasionalmente realizados, foram normais^{110,116} ou mostravam taxas discretamente diminuídas¹¹⁶.

Enzimas musculares em níveis normais^{102,150} ou discretamente aumentados^{27,110} tem sido a regra na DMC-U. Também foram citados como normais os exames de EEG¹⁰² e as velocidades de condução nervosa^{27,110}, mas o EMG evidenciava processo miopático^{27,52,102,110}.

A biópsia muscular, analisada nos vários casos da literatura, mostrou intensa variabilidade¹¹⁶, desde mínimas alterações miopáticas¹¹⁶ a estágio avançado de alterações

distróficas⁵². Achados inespecíficos, em diferentes graus, foram descritos, como variação do diâmetro de fibras musculares^{27,52,110,116}, fibrose do endomísio e perimísio^{27,110,116}, infiltração adiposa⁵², perda da estriação transversal das miofibras^{52,173}, centralização nuclear^{52,110}, ocasionais miofibras necróticas ou em regeneração^{27,102}, ausência de reação inflamatória intersticial¹¹⁰ e inervação intramuscular normal¹¹⁰.

A histoquímica muscular demonstrou diferenciação adequada dos tipos de miofibras, mas com discreta predominância das fibras tipo I, que eram também pouco mais atroficas²⁷ ou padrão normal de distribuição de miofibras^{102,110}, pela ATPase miosínica. A mesma reação histoquímica revelou predominância marcante de fibras tipo I em três dos casos de Nonaka e col¹¹⁶ (1981).

O exame do músculo, pela microscopia eletrônica, foi realizado em poucos casos^{102,116} e de resultados inespecíficos¹⁰², como o encontro de discreto aumento de mitocôndrias¹⁰², ocasionais vacúolos lipídicos¹⁰², perda focal de estriações, borramento da linha Z¹⁰⁷ e redundância da membrana basal de fibras musculares diminutas¹⁴⁴.

A evolução na DMC-U tem sido relatada como não progressiva ou lentamente progressiva, e em alguns casos, houve mesmo certa recuperação motora. A morte ocorreu por comprometimento pulmonar, nos primeiros casos descritos⁵² e insuficiência cardíaca congestiva, complicando infecção do trato respiratório¹¹⁶.

A DMC-U é de etiologia e patogenia desconhecidas, mas a presença da afecção em irmãos de sexos diferentes e a frequente consanguinidade entre os ancestrais sugerem herança autossômica recessiva^{44,52,102,110,116}.

2.3.3. DMC - Grupo Misto

Há casos de DMC com peculiaridades que os distanciaram dos demais tipos ou formas clínicas descritos anteriormente, sendo classificados à parte, de acordo com Nonaka & Chou¹¹³ (1979).

Em um pequeno povoado norueguês, Basso⁶ (1956) encontrou sete casos de DMC, sendo cinco com disgenesia gonadal, associada à catarata ou epicanto. A clínica era sugestiva de amiotonia congênita, de evolução não progressiva e com tendência à remissão; todavia, o músculo examinado teve descrição limitada. O autor interpretou os achados de biópsia como distrofia muscular, porém, mesmo com a fotografia exibida no artigo, os dados são pouco convincentes¹¹³.

Lewis e Besant⁹¹ (1962) registraram caso de dois irmãos, com o destaque para a fraqueza do diafragma. Uma criança, de sexo masculino, faleceu após apresentar paralisia de corda vocal e hemidiafragma à esquerda e pneumonite à direita. À necrópsia foram constatados aneurisma de duto arterioso, normalidade da língua e de músculos da laringe e discretas

alterações miopáticas do diafragma. Também a irmã faleceu após insuficiência respiratória e no seu histórico havia dados de possível afecção intra-útero. Essa se expressava por diminuição dos movimentos fetais e posteriormente por choro fraco. O diafragma e o peitoral apresentaram dados histopatológicos sugestivos de miopatia leve, mas outros músculos (ileopsoas, intercostais, esternocleidomastoideo, língua, miocárdio) estavam normais. Assinalamos a falta de dados quanto a enzimas musculares, histopatologia e histoquímica de músculos apendiculares. A inclusão desses casos como DMC, grupo misto, deveu-se ao quadro patológico circunscrito praticamente ao diafragma e à discreta intensidade da afecção tissular.

Lebenthal e col⁸⁵ (1970) registraram 23 casos de artrogripose múltipla congênita miopática, proveniente de famílias árabes com taxas elevadas de consanguinidade. Em seis casos havia também afecção cardíaca congênita. Elevação do nível de CPK em vários casos e EMG miopático contribuíram positivamente para o diagnóstico; contudo, as biópsias musculares revelaram alterações patológicas mínimas. O exame histopatológico muscular em espécimens de uma autópsia mostrou diminuição do diâmetro das fibras musculares e áreas de alargamento fusiforme em muitas delas, que estavam repletas de material eosinofílico e PAS positivo. A microscopia eletrônica mostrou depósitos de glicogênio subsarcolemal e intermiofibrilar ou delimitado por dupla membrana no interior da fibra muscular, segundo Lebenthal e col⁸⁴ (1973). Por isso, concordamos com Nonaka & Chou¹¹³ (1979) que não se justifica a inclusão desses casos como DMC, nem mesmo

no grupo misto.

Goebel e col⁵⁶ (1980) analisaram casos provenientes de uma comunidade alemã, verdadeiro isolado geo-religioso, nos quais o diagnóstico de DMC foi justificado por aspectos clínico-patológicos. Tratava-se de miopatia congênita, lentamente progressiva em cinco casos, sendo que em três, associada à hipertrofia ventricular direita, com morte por insuficiência cardíaca em dois casos. O padrão histológico observado incluía variação do diâmetro de miofibras, discreta fibrose do endomísio, infiltração gordurosa, predomínio de fibras tipo I e à microscopia eletrônica, achados inespecíficos. Os autores preferiram classificar os casos como "uma forma de DMC", deixando em aberto a questão se seriam parte de um espectro da DMC ou "nova" forma da mesma, pois benigna no aspecto motor, mas de evolução fatal em 40% da casuística.

DMC associada à epidermólise bolhosa simples foi encontrada por Kletter e col⁸⁰ (1989), numa família com extensa genealogia e marcada por vários casamentos consanguíneos. Considerado per se, o quadro cutâneo é raramente de transmissão autossômica recessiva, mas a DMC é conhecida por esse tipo de transmissão. Para os autores⁸⁰, a manifestação cutânea e muscular associadas seriam efeitos pleiotrópicos de único alelo mutante, possivelmente em homozigose. Outra alternativa de transmissão seria através de genes diferentes para cada afecção, situados próximos um do outro e herdado por ligação. Fine e col⁴⁶ (1989) publicaram sobre a mesma família, enfatizando os aspectos dermatológicos. Conhecendo-se a possibilidade de associação entre

a epidermólise bolhosa simples e a DMC, fica evidente a necessidade de pesquisa neuromuscular adequada, nos casos em que o primeiro diagnóstico está sendo proposto.

A abertura de um grupo misto¹¹³, na classificação das DMC, permite agregar casos com requisitos mínimos compatíveis com esse diagnóstico, mas associados a outros comprometimentos. Relatos de DMC associada a outras afecções ou expressões fenotípicas podem ser a chave para uma classificação em bases etiológicas ou patogênicas da própria DMC¹¹³, especialmente na atualidade, quando a busca de correlação entre fenótipos e genótipos tem sido ainda mais intensa por parte dos geneticistas.

2.4. DMC COM COMPROMETIMENTO CEREBRAL

A DMC típica dos países ocidentais não é associada a retardo mental, epilepsia ou outra expressão de anomalia cerebral, normalmente. Raras exceções podem ser apontadas, tais como casos de inteligência subnormal ou casos com discretas anormalidades eletrencefalográficas, mas sem epilepsia^{32,191}.

O conhecimento das anomalias cerebrais na DMC-F aumentou a vigilância para detecção de situações semelhantes na DMC entre os ocidentais. Essa tarefa contou com o auxílio inequívoco da tomografia computadorizada cerebral (TCC).

A Sociedade Européia de Neurologia Infantil realizou estudo para conhecer as anomalias do SNC na DMC, reveladas pela

TCC. Como resultado, Echenne e col³⁷ (1986) sugeriram quatro grupos de DMC:

- 1 - DMC-F
- 2 - DCO-DM
- 3 - DMC com inteligência normal ou subnormal e hipodensidade da substância branca
- 4 - Grupo heterogêneo de DMC com afecção cerebral.

Essa classificação teve como base o quadro clínico, a TCC e os achados patológicos encefálicos.

Analisaremos a DMC com comprometimento cerebral, tendo como base a classificação acima mencionada, com modificações e em sequência arbitrária: DMC com leucoencefalopatia, DMC-F, D.MOC, DCO-DM, SWW e grupo heterogêneo de DMC com afecção cerebral.

2.4.1. DMC com Leucoencefalopatia

Bernier e col¹⁴ (1979) encontraram TCC anormais em cinco casos de DMC, três entre irmãos e dois casos esporádicos, todos sem retardo mental. As TCCs mostravam hipodensidade da substância branca, difusa, embora de predomínio frontal. Nos EEGs a atividade de fundo era de baixa frequência em 100% dos casos. Em três dos cinco casos houve registro de espículas bilaterais e síncronas. Apenas dois paciente haviam recebido tratamento para "ausências".

Nogen¹¹¹ (1980) observou duas irmãs com DMC e hipodensidade da substância branca cerebral à TCC. Ambas tinham inteligência normal, porém foi detectado, em uma, leve déficit de percepção visuo-motora (teste de Bender-Gastaut). Essa criança tivera hidrocefalia comunicante, tratada por derivação ventrículo-peritoneal aos três meses. Exames de TCC, repetidos durante três anos, não detectaram modificação na expressão radiológica da leucoencefalopatia. Os potenciais evocados visuais (PEV) e auditivos (PEA) foram normais.

Egger e col⁴⁰ (1983) discutiram três casos de DMC com comprometimento do SNC. Dois irmãos, de sexos diferentes, tiveram DMC da forma benigna; um apresentando inteligência normal, outro epilepsia e déficit mental evolutivo. Nesse caso, os exames mostraram hipodensidade da substância branca e atrofia córtico-subcortical progressivas; EEGs com descargas multifocais em regiões posteriores, eletrorretinograma (ERG) e PEV normais. A criança de inteligência normal não era epilética; tinha hipodensidade da substância branca, mas EEGs, ERG e PEV normais. O paciente com DMC severa e inteligência normal faleceu aos cinco anos por infecção respiratória. Exames de EEG, ERG e PEV tinham sido normais. Duas TCCs, com diferença de 21 meses, mostraram hipodensidade da substância branca do cérebro, com piora na intensidade e extensão das alterações. A necrópsia comprovou desmielinização do centro semioval, leve hidrocefalia, micropoligiria em córtex parieto-occipital e no declive cerebelar, além de heterotopias neuronais nos hemisférios cerebelares. A Anatomia Patológica, nesse caso, é sugestiva de

DMC-F, mas a DMC, mesmo que severa, sem retardo mental, não se enquadra no conceito de DMC-F.

Yoshioka e col¹⁸⁷ (1987) apresentaram o primeiro caso, descrito no Japão, de DMC severa, inteligência normal e leucoencefalopatia. O diagnóstico radiológico contou com exames de TCC e Ressonância Magnética Nuclear (RMN), aos quais o paciente se submeteu aos nove anos. Não houve modificação dos achados de TCC, repetida oito meses após os exames iniciais. Na DMC-F foi constatada melhora da hipodensidade da substância branca cerebral em mais de 70% dos casos ao longo dos primeiros anos de vida¹⁹⁰. Portanto, a manutenção da leucoencefalopatia na DMC não Fukuyama sugere que a natureza do processo patológico em ambas as afecções seja diferente¹⁸⁷. Há indícios de atraso na mielinização cerebral nos casos de DMC-F^{188,190}.

A casuística nacional, representada pelo trabalho de Oliveira e col¹²¹ (1990), mostrou que, de 17 pacientes com DMC, três eram convulsivos e dois tinham retardo mental. De 12 TCC examinadas, oito mostraram hipodensidade da substância branca cerebral¹²⁰.

De 12 crianças italianas com DMC da casuística de Trevisan e col¹⁷⁰ (1990), sete não tinham clínica de afecção do SNC. As outras cinco apresentavam retardo mental, em graus leve a severo, e uma era também epilética. A TCC contribuiu com a documentação de hipodensidade da substância branca cerebral, em graus variados, dilatação ventricular e atrofia cerebral. TCCs semelhantes foram encontradas em cerca de 70% dos casos clinicamente assintomáticos. Uma autópsia de caso desse grupo

demonstrou anomalias do córtex cerebral, superponíveis às encontradas na DMC-F¹⁶⁹.

A DMC com leucoencefalopatia foi encontrada em pacientes clinicamente assintomáticos e com exames de neurofisiologia clínica normais, vale dizer, pacientes com inteligência normal^{18,40,111,167}, não epiléticos e com EEGs normais^{18,40,167}, PEV e ERG normais⁴⁰. DMC com leucoencefalopatia esteve associada à inteligência subnormal e, epilepsia¹⁵⁶; associada à epilepsia, EEG anormal e déficit mental evolutivo^{40,72}, ou a epilepsia, EEG anormal e inteligência normal¹⁴. As convulsões em pacientes com DMC e leucoencefalopatia podem ocorrer tardiamente, na infância ou adolescência¹⁶⁰, contrastando com a miopatia que é congênita.

O estudo sistemático da TCC na DMC mostrou que anomalia da substância branca no cérebro coexiste com inteligência normal ou subnormal³⁷. Para Castro-Gago e col¹⁷ (1985) a DMC com leucoencefalopatia e inteligência normal seria uma forma intermediária entre a DMC ocidental típica e a DMC-F, ou tipo ocidental da distrofia cérebro-muscular^{18,167}. Houve adesões a essa posição¹⁶⁷ e cautela por parte de outros³⁶.

Os mecanismos etiopatogênicos envolvidos na afecção da mielina central e da miopatia são desconhecidos, seja na DMC com leucoencefalopatia, seja na DMC-F, embora, em ambas hajam evidências de distúrbios genéticos, com herança autossômica recessiva. DMC com leucoencefalopatia e inteligência normal foi diagnosticada em duas crianças com anamnese positiva para infecção materna, por vírus, durante a gravidez¹¹¹.

2.4.2. Distrofia Muscular Congênita Tipo Fukuyama

Fukuyama e col⁴⁹ (1960) descreveram uma forma peculiar de distrofia muscular progressiva congênita, associada a retardo mental e convulsões, denominado-a distrofia cérebro-muscular congênita; conhecida também por distrofia muscular progressiva congênita, tipo Fukuyama¹³².

Para os autores japoneses^{68,76}, DMC era sinônimo de DMC-F⁹⁸, nos anos 70, sendo preferida a especificação DMC-F^{21,106,115} na década seguinte. Em contraste, DMC não Fukuyama designa outros tipos de DMC¹⁸⁷.

Um levantamento nacional japonês de 1975 encontrou 252 casos da doença⁵¹ e a estimativa de prevalência das distrofias musculares progressivas da infância mostrou que a DMC-F perdia apenas para a DMD na proporção de 1:2,1. Estudos epidemiológicos e genéticos indicaram herança autossômica recessiva^{50,124,125}.

Os casos de DMC-F publicados fora do Japão são pouco numerosos. Foram descritos na Austrália¹⁵⁹, Brasil⁹⁰, Canadá¹⁰⁰, China [apud Nonaka e col¹¹⁵ (1982)], EUA¹²³, Holanda^{83,93,132,175} e Itália³. Chou encontrou dois casos de autópsias do Instituto de Patologia das Forças Armadas dos EUA compatíveis com DMC-F [apud Nonaka & Chou¹¹³ (1979)]. Dos casos acima citados, um tinha ancestrais japoneses por parte dos avós paternos e maternos¹²³. Os pais do outro eram japoneses, mas não consanguíneos¹⁰⁰.

Quanto aos aspectos gestacionais na DMC-F, segundo casuística de Fukuyama e col⁵¹ (1981), 68% das mães não apresentaram anormalidades, mas 18% tiveram sintomas de aborto, 2% sangramento vaginal e 10% intoxicação gravídica. Houve diminuição dos movimentos fetais em 6%. Idêntica percentagem, nesse aspecto, foi encontrada por Segawa (1970) em seus 50 casos [apud Nonaka & Chou¹¹³ (1979)]. O peso das crianças, ao nascimento, era adequado à idade gestacional⁵¹.

No período neonatal, a sucção e o choro fracos foram encontrados em metade dos casos^{51,115} e deformidades torácicas em 30%⁴⁸.

Os critérios para diagnóstico da DMC-F que foram sugeridos desde a primeira publicação⁴⁹, diferenciavam-na da DMD¹⁰⁹. Contudo, são válidos em suas linhas gerais, até o momento. Assim Fukuyama e col⁵¹ (1981), em artigo de revisão, enumerou-os e considerou-os pré-requisitos para o diagnóstico:

- 1 - ambos os sexos afetados
- 2 - início antes dos oito meses de vida
- 3 - retardo no desenvolvimento motor
- 4 - fraqueza e hipotonia generalizadas e simétricas
- 5 - reflexos osteotendinosos diminuídos ou abolidos
- 6 - comprometimento de músculos faciais
- 7 - aumento de CPK no soro
- 8 - histopatologia compatível com a distrofia muscular progressiva.

A habilidade de deambular era raramente adquirida pelos pacientes com DMC-F e quando andavam, faziam-no apenas

temporariamente^{51,115}. Fukuyama e col⁵¹ (1981) introduziram na literatura uma classificação da DMC em subtipos, de acordo com a habilidade de andar, a severidade da deficiência mental e a presença de pseudo-hipertrofias musculares. O quadro 6, modificado a partir do original⁵¹, resume e apresenta a classificação.

Quadro 6

*Classificação da DMC-F e diferenciação com a DMC
severa segundo Fukuyama e col⁵¹ (1981), modificado*

Subtipo	Deficiência Mental	Deambulação	Pseudo- hipertrofia muscular
I - DMC-F típica	++	-	+ " -
II - DMC severa	-	-	-
III - DMC-F atípica	+	+	-
IV - DMC-F atípica	±	+	++ (difusa)
V - DMC-F típica com inflamação muscular leve e responsiva a corticosteróide	++	-	+ " -

A deficiência mental constitui uma das características básicas para o diagnóstico da DMC-F (Quadro 6). Cerca de 50% dos pacientes com DMC-F estavam incapacitados de falar de modo inteligível^{51,115} e a ausência de retardo mental implicava no diagnóstico de DMC subtipo II. Os pacientes que tinham melhor desempenho motor, tendiam a graus mais atenuados de deficiência mental⁵¹ e constituíam os casos atípicos de DMC-F. O subtipo V, idêntico ao I, quanto aos aspectos clínicos, apresentava infiltrado inflamatório leve no músculo e era responsivo à corticosteróides⁵¹.

As manifestações epilépticas constituem expressões de comprometimento do SNC na DMC-F. De 56 casos de DMC-F examinados por Segawa e col¹⁴⁸ (1979) 36 (64%) apresentaram crises generalizadas secundárias. Em 32 as crises ocorreram antes dos três anos de idade e as crises iniciais eram em maior frequência febris do que crises afebris. Convulsões febris ou afebris estavam presentes em mais da metade dos casos de Fukuyama e col⁵¹ (1981) e eram do tipo tônico-clônicas, na maioria. Esses autores⁵¹, em artigo de revisão, citaram cinco casos de espasmos infantis e DMC-F. Sugeriram que tal associação poderia estar passando despercebida, considerando que as malformações cerebrais como a lissencefalia ou micropoligiria (desorganização celular cortical), seriam condições epileptogênicas comuns à DMC-F e à síndrome de West^{51,148}. Crises focais foram descritas em casos de DMC-F em caucasóides^{159,175}.

Os primeiros relatos da DMC-F não mencionavam alterações oculares, mas Honda & Yoshioka⁶⁸ (1978) as estudaram

sistematicamente em 21 casos, encontrando: miopia (42,9%), fraqueza do músculo orbicular dos olhos (66,7%), epicanto (14,3%), catarata (4,8%), atrofia do nervo óptico confirmada em 9,5% e sob suspeita em 28,6%. Yoshioka e col¹⁸⁹ (1980), ampliando a casuística para 25 casos, encontraram essencialmente o mesmo espectro de anormalidades oculares. Autores⁶⁸ salientaram as dificuldades do exame neuro-oftalmológico nos pacientes com distúrbios físicos e mentais severos, fatores limitantes na avaliação. A revisão de Fukuyama e col⁵¹ (1981) assinalou a presença de catarata em três casos de autópsia. Chijiwa e col²¹ (1983) relataram dois casos de DMC-F com alta miopia, palidez de papilas ópticas e anormalidades da retina e seus vasos. Miyake e col¹⁰⁷ (1986), examinando dois casos de DMC-F em autópsias, encontraram catarata e atrofia óptica em ambos. Em um havia também glaucoma, coroidite, inflamação e deslocamento da retina; no outro, alterações retinianas idênticas àquelas do albinismo e persistência de membranas irianas bilaterais.

Os distúrbios oculares encontrados em caucasóides com DMC-F foram atrofia óptica, por Krijgsman e col⁸³ (1980); oftalmoplegia externa, por Vles e col¹⁷⁵ (1983), hipoplasia de coróide e miopia severa por Peters e col¹³² (1984).

O estudo clínico e patológico do coração na DMC-F não tem sido sistemático. Relatos de fibrose do miocárdio em casos de sobrevida mais longa estão na literatura^{106,109}, mas a associação entre DMC-F e anomalias congênitas cardíacas é de descrição relativamente recente por Nihei e col (1980) [apud Fukuyama e col⁵¹ (1981)]. Sobrecarga biventricular foi descrita no caso de

Levy e col⁹⁰ (1987). ECGs normais^{132,159} ou ECG normal seguido por ECG com sobrecarga ventricular esquerda⁸³, foram relatados em caucasóides com DMC-F.

Quanto aos exames laboratoriais especializados, é consenso^{51,83,90,113,115,159} o aumento dos níveis séricos de CPK, LDH, TGO, TGP e ALD. As taxas de CPK no sangue de pacientes, entre seis meses e seis anos, atingiram de 10 a 50 vezes os valores normais, declinando a seguir, numa tendência semelhante à encontrada na DMD^{51,113}. A detecção precoce da DMC-F foi testada, com sucesso, através de dosagem de CPK em discos de papel de filtro¹⁴⁶.

O exame de EMG revelou, em geral, processo miopático^{50,100,113,115} com seus achados clássicos. A velocidade de condução nervosa foi normal⁵¹ ou levemente reduzida, mas sem progressão da anormalidade, em alguns casos de Segawa [apud Nonaka & Chou¹¹³ (1979)].

A biópsia muscular evidenciou variação no diâmetro das fibras musculares, sendo a maioria de pequeno diâmetro^{51,105,115}. Havia, acentuada fibrose do endomísio e perimísio^{51,105,113,115}, miofibras com centralização nuclear^{105,113}, fibras opacas^{105,115} e ocasionalmente fibras degeneradas ou necróticas^{113,115}, mas pouca fagocitose¹¹³. Fuso e nervo eram normais¹¹⁵. Não havia inflamação ou alteração vascular em biópsias de algumas casuísticas^{51,115}, mas Misugi & Misugi¹⁰⁵ (1980) encontraram infiltrado linfocitário perivascular e no estroma de 12/26 (46%) exames histopatológicos. Olney & Miller¹⁶³ (1983) e Peters e col¹³² (1984) também referiram infiltrado inflamatório

perivascular em casos de DMC-F fora do Japão.

Em resumo e como se lê no trabalho de Nonaka e col¹¹⁵ (1982) a histopatologia na DMC-F é muito semelhante à da DMD, com a diferença de que a fibrose é mais precoce na primeira; a mionecrose com fagocitose e a regeneração de miofibras é mais intensa na segunda.

A histoquímica muscular na DMC-F comprovou o envolvimento das fibras tipo I e II^{51,115}, descartando a formação de grupamento de tipos¹¹⁵. Relativamente aos casos de DMD, houve predominância de fibras tipo I, deficiência de fibras IIB em 80% das biópsias, além de aumento de fibras do tipo IIC¹¹⁵. Tal apresentação histoquímica poderia ser explicada por imaturidade no desenvolvimento das fibras musculares ou por processo de regeneração bastante ativo¹¹⁵.

A microscopia eletrônica na DMC-F acrescentou poucas informações, sendo descritos achados inespecíficos¹¹³ como fibrose acentuada, aumento do número de células satélites, desorganização miofibrilar. De interesse há o trabalho de Misugi & Misugi¹⁰⁵ (1980) que encontraram, em 23% de seus 26 casos, estruturas tubulares nas células do endotélio dos vasos e em histiócitos do estroma do tecido muscular. Considerando que tais estruturas tubulares, ao microscópio eletrônico, eram idênticas às encontradas na polimiosite e no lupus eritematoso sistêmico e que em 46% da casuística havia infiltrado inflamatório no músculo, os autores¹⁰⁵ sugeriram a possibilidade de outro fator patogênico (vírus?) estar atuando na DMC-F, ao lado da herança.

Wakayama e col¹⁷⁶ (1986) observaram a membrana da fibra muscular, pela técnica da fratura por congelamento, comparando controles normais com casos de DMC-F. Partículas em arranjos ortogonais estiveram presentes no sarcolema de ambos os grupos, mas havia diminuição significativa do número de partículas e dos arranjos nos casos de DMC-F. Embora o significado dessa alteração morfológica seja desconhecido, esse trabalho sugere possível distúrbio da membrana da célula muscular na DMC-F.

O trabalho de Arikawa e col² (1991) trouxe resultados muito interessantes quanto à análise imunocitoquímica de distrofina e espectrina na DMC. Os autores estudaram a DMC-F e a DMC não Fukuyama comparativamente à DMD.

Em contraste com a DMD, miopatia tipo distrofina negativa, as DMC não Fukuyama mostraram distrofina de na membrana muscular². O padrão de distrofina na DMC-F foi bastante variável, desde miofibras negativas, passando por padrão difuso, deficiência parcial, até fibras intensamente positivas, encontradas simultaneamente na mesma biópsia.

Com relação à espectrina, os pacientes com DMC não Fukuyama apresentaram padrão normal para essa proteína de membrana muscular. Nos casos de DMC-F houve alta percentagem de imunorreatividade anormal para espectrina, da ordem de 25% das miofibras, comparada à anormalidade em 9% das miofibras na DMD².

A coloração imunocitoquímica para distrofina e espectrina, em avaliações combinadas, poderá ser método de grande utilidade diagnóstica nas DMC, contribuindo para a discriminação entre seus tipos². Outra vantagem do método, seria a exclusão dos

casos de apresentação clínica precoce de DMD, que sem análise de distrofina poderiam ser diagnosticados como DMC.

Ainda quanto às investigações especializadas para o diagnóstico da DMC-F, o EEG reverte-se de especial importância, se considerarmos que cerca de 50% dos casos cursam com manifestações convulsivas⁵¹. Para Yoshioka e col¹⁸⁹ (1980), 50% dos casos de DMC-F tinham EEGs anormais e 12% eram clinicamente sintomáticos. Descargas paroxísticas focais foram observadas em 68% dos EEGs¹⁴⁸. Anormalidades fronto-centro-parietais ocorreram com maior frequência nos pacientes mais jovens e em áreas centro-occipitais nos mais idosos, independente de serem convulsivos ou não¹⁴⁸. A atividade elétrica de base, de expressão anormal, foi mais frequente em pacientes convulsivos e mais idosos¹⁴⁸. A anormalidade encontrada resumia-se em atividade alfa difusa e/ou fusos amplos e abundantes^{51,148}.

A TCC é um procedimento fundamental no diagnóstico da DMC-F, uma vez que permite demonstrar anormalidades do SNC sugestivas da afecção. Osawa e col¹²⁶ (1980) estudaram 16 casos, demonstrando hipodensidade da substância branca, simétrica e difusa em quatro, sendo que três eram DMC-F típicos e um atípico. Aumento da incisura cerebelar posterior foi encontrada em três casos de DMC-F, dois DMC-F típicos e um DMC-F atípico. Fukuyama e col¹⁵¹ (1981) encontraram hipodensidade da substância branca, difusa ou localizada, mas geralmente bilateral e simétrica em 40% dos seus pacientes com DMC-F.

Yoshioka & Saiwai¹⁹⁰ (1988) observaram nos pacientes com DMC-F, diminuição da radiodensidade da substância branca

cerebral em 42%. O achado foi mais frequente (91%) em TCC dos pacientes abaixo de dois anos. Interessante notar que houve redução ou desaparecimento da hipodensidade observada inicialmente. Esse fato ocorreu em pacientes entre dois ou três anos de idade. Tal comportamento radiológico seria compatível com mielinização mais lenta do SNC na DMC-F, sendo essa uma possível explicação patogênica para o achado. Reforçando essa evidência, a melhora se fez do lobo occipital para o frontal, à semelhança do que ocorre no processo da mielinização normal. Contudo, a implicação clínica e patológica da hipodensidade da substância branca cerebral, vista à TCC, ainda é obscura para alguns⁵¹ e sugestiva de infecção intra-útero para outros⁷⁰. Dessa forma, aguardar maior número de correlações entre a radiologia e a histopatologia, parece-nos⁵¹ a melhor conduta.

A TCC não mostrava detalhes quanto a anormalidades do córtex na DMC-F¹²⁶, mas descrições de atrofia cortical^{3,126}, ou atrofia córtico-subcortical⁹⁰ foram possíveis. Embora os relatos de RMN nas DMC sejam escassos, são suficientes para mostrar que o método transpõe as limitações da TCC. Yoshioka e col¹⁸⁸ (1990) puderam diagnosticar paquigiria em seus três casos de DMC-F com hipomielinização da substância branca cerebral. Para comparação, os autores estudaram, através da RMN, um caso de DMC não-Fukuyama. Encontraram apenas leucoencefalopatia, sem anomalias corticais. Stern e col¹⁵⁹ (1990) demonstraram, em um de seus dois casos, paquigiria fronto-parietal bilateral e micropoligiria em regiões occipitais, associadas à anormalidade difusa da substância branca. Esses dados levaram ao diagnóstico de uma

forma leve de lissencefalia tipo II.

A dilatação ventricular, em graus leve a moderado, seja de ventrículos laterais, terceiro ou quarto, foi encontrada em cerca de 80% dos casos de Yoshioka e col¹⁸⁹ (1980). A dilatação ventricular não era tão marcante quanto a encontrada na hidrocefalia com hipertensão intracraniana, na experiência de Fukuyama e col⁵¹ (1981). Esse dado corresponde aos achados clínicos de perímetro craniano inferior aos níveis médios, nos casos de DMC-F típicos⁵¹.

A atrofia cortical esteve presente em 64% dos pacientes de uma casuística¹⁸⁹. Acentuação dos sulcos corticais, da fissura inter-hemisférica, fissura silviana e incisura cerebelar posterior ocorreu em 50%, 50%, 90% e 25%, respectivamente, na casuística de Fukuyama e col⁵¹ (1981). Embora a atrofia cerebral possa, ser encontrada na DMD, a associação de atrofia com hipodensidade da substância branca ou apenas esse último achado é característico da DMC-F¹⁸⁹. A comparação de TCC na DMC-F e na DMD evidenciou apenas 12% de TCC normais na primeira condição, contra 33% na segunda¹⁸⁹.

A alteração patológica básica do cérebro na DMC-F é a displasia cortical^{51,76,109,163,164}. A intensidade e a extensão da displasia variou de caso a caso⁵¹ e em diferentes regiões cerebrais de um mesmo paciente⁷⁶. À macrospia, os achados incluíam agiria completa (lissencefalia), paquigiria, áreas de micropoligiria cerebral e cerebelar, fusão inter-hemisférica frontal, cisto de septo pelúcido, hipoplasia de corpo caloso, hidrocefalia, espessamento de leptomeninges e fascículos

aberrantes de fibras mielínicas no espaço subaracnóideo^{51,76,109,164}.

A microscopia óptica do córtex cerebral mostrou displasia cortical^{76,132,164}, extensa e simétrica¹⁶⁴. A displasia cortical especialmente do tipo micropoligiria^{51,109,132,164}, tem sido classificada por Takada e col¹⁶⁴ (1984) em:

Tipo 1 - displasia verrucosa, superficial ou intracortical, uma forma leve de micropoligiria. A estratificação cortical diferencia-se em seis camadas, mas a nível dos nódulos displásicos, a camada molecular desaparece, havendo saliência das camadas celulares. Localização: face medial dos lobos occipital e temporal.

Tipo 2 - áreas de micropoligiria. Estratificação cortical em duas camadas, a molecular que é espessa e a celular com múltiplas redundâncias e numerosos microsulcos; diferente da micropoligiria clássica de quatro camadas. Localização: lobos frontais e parietal. Esse é o tipo mais comum de micropoligiria na DMC-F.

Tipo 3 - corresponde a áreas de agiria. Estratificação em quatro camadas, sendo que a superficial contém fibras mielínicas, uma camada celular grossa, uma camada celular rarefeita e com fibras mielínicas e uma camada neuronal muito desorganizada. Localização: fronto-basal e

convexidade têmporo-occipital.

A micropoligiria do cerebelo foi encontrada frequentemente^{51,76,109,143,162,164}, tendo localização na metade dorsal dos hemisférios, simetricamente¹⁶⁴. Fibras mielínicas constituíam fascículos aberrantes, visíveis no espaço subaracnóideo, em associação com a micropoligiria¹⁶⁴.

Outros achados descritos, com frequência, foram hipoplasia do trato córtico-espinhal^{51,113,132,164}, mielina pálida a nível do centro semioval¹⁶⁴, gliose fibrilar da substância branca cerebral¹⁶⁴ e espessamento meníngeo^{51,143} com infiltrado linfocitário⁵¹. Em feto de 23 semanas, Takada e col¹⁶³ (1987) encontraram uma camada de tecido gliomesenquimal, por eles denominada camada glial extra-cortical, recobrindo o córtex do cérebro. O acúmulo, focal ou difuso, de neurônios ectópicos nessa camada, seria responsável pela ocorrência de displasia em padrões diversos¹⁶³. Os vários tipos de displasia cortical observados poderiam traduzir diferenças na cronologia e severidade do processo patogênico durante a formação do SNC¹⁶⁴.

Quanto à evolução na DMC-F, a vida média foi estimada em 11 anos e dois meses, segundo Ishihara e col (1984) [apud Takada e col¹⁶⁵ (1986)], que listaram as principais causas de morte na DMC-F: 54% de broncopneumonias, 8% de asfixia, 8% de insuficiência cárdio-respiratória e 23% causas desconhecidas. O paciente com DMC-F raramente sobrevive além de 20 anos^{165,175}.

A etiologia e em consequência a etiopatogenia da DMC-F são desconhecidas, mas duas teorias têm sido propostas: a da infecção viral¹⁴¹ e a genética⁵⁰.

2.4.3. Doença Músculo-óculo-Cerebral

Santavuori e col (1977) descreveram nova síndrome, caracterizada pela associação de distrofia muscular congênita, anomalias oculares e cerebrais: "muscle, eye and brain disease, MER" [apud Gordon⁵⁷ (1988)]. As observações iniciais foram consolidadas pela apresentação de casuísticas crescentes^{133,135,143}, sendo a maior delas de vinte pacientes finlandeses¹³³.

A miopatia na D.MOC foi caracterizada por hipotonia congênita, apatia, sucção fraca e contraturas desde o nascimento; EMG miopático, CPK elevada e graus leves a moderados de distrofia muscular. A elevação máxima da CPK ocorreu dos cinco aos quinze anos, tendo sido normal no primeiro semestre de vida, em quatro casos.

A alteração visual mais típica da D.MOC foi miopia, progressiva e severa¹³³, usualmente maior que dez dioptrias¹⁴³. Outros achados frequentes¹³⁵ foram movimentos oculares incontroláveis, nistagmo por não fixação (90%), palidez de papilas ópticas (70%) e glaucoma congênito (50%). Catarata não foi encontrada ao nascimento, mas desenvolveu-se durante a evolução em 45% dos pacientes¹³³.

Autores¹³⁵ atribuíram tais alterações a dois processos fisiopatológicos básicos:

- 1 - controle central anormal, levando a nistagmo e movimentos oculares incontroláveis.
- 2 - defeito malformativo primário da câmara anterior do olho, resultando em glaucoma congênito ou defeitos mais discretos, com repercussões menores, como por exemplo, sinéquias no ângulo da câmara anterior.

O PEV, por flash, de amplitude elevada no componente em 100 ms, combinado com amplitudes progressivamente reduzidas em ERGs sequenciais, tem sido sugerido como característico da D.MOC^{133,142}. Tal achado, sugestivo de degeneração retiniana, em cerca de 60% dos casos^{133,143}, difere daquele encontrado na doença de Batten (forma infantil tardia), na qual os componentes anormalmente amplos em PEVs são mais precoces que 100 ms¹⁰³.

O quadro cerebral expressava-se clinicamente por retardo no desenvolvimento psicomotor, sinais de hidrocefalia, epilepsia em 90% dos pacientes e espasticidade¹⁴³. Em relação aos estudos eletrencefalográficos, 50% dos traçados registraram atividade paroxística. Todavia, nos primeiros seis meses de vida os EEGs eram normais. O EEG de sono, em 7/12 pacientes entre um e cinco anos de idade, registrava fusos abundantes e amplos, comumente associados a retardo mental.

Os exames neurorradiológicos mostraram hidrocefalia comunicante, quer pela pneumoencefalografia (11 casos) quer pela TCC (12 casos), além de achados como hipodensidade da substância branca (7/12 casos), ausência parcial ou completa do septo pelúcido, corpo caloso e foice (6/12 casos), atrofia cortical (5/12 casos) e atrofia cerebelar leve (11/12 casos). O estudo

necroscópico realizado em dois pacientes, confirmou em ambos, a dilatação ventricular. Em um pôde ser evidenciada micropoligiria em região posterior do cérebro, típica de defeito de migração neuronal.

Pacientes com D.MOC puderam ser acompanhados de dois e meio a 15 anos por Santavuori e col¹⁴³ (1989), sendo que 14 pacientes tiveram seguimento por mais de nove anos. Foi possível observar nítida variabilidade de expressão clínica, pois alguns pacientes nunca andaram, enquanto outros o fizeram e chegaram a ter linguagem verbal adequada.

Casos de D.MOC foram descritos na Alemanha por Heyer e col¹⁶⁶ (1984), Korinthenberg e col⁸² (1984), Hanefeld e col¹⁶¹ (1987); na Holanda por Leyten e col⁹³ (1989) e Leyten e col⁹⁴ (1990).

O caso três de Korinthenberg e col⁸² (1984) foi um dos poucos casos de D.MOC diagnosticados fora da Finlândia e com necrópsia. A necrópsia mostrou agiria, paquigiria e micropoligiria do córtex cerebral, micropoligiria do cerebelo, malformação de Dandy-Walker, estenose de aqueduto, hipoplasia do trato piramidal e heterotopias neuronais no tronco cerebral e nas meninges da base do encéfalo.

Para Santavuori e col¹⁴³ (1989), a diferenciação entre DMC-F e a D.MOC seria possível pela presença de espasticidade, amplitude elevada do PEV e pelas manifestações oculares características. Dessas, merecem destaques a miopia severa e os movimentos oculares incontrolláveis, achados incomuns também em outras síndromes de comprometimento muscular, ocular e cerebral,

como a DCO-DM e a SWW.

2.4.4. Displasia Cérebro-Ocular e Distrofia Muscular

Towfighi e col¹⁶⁸ (1984) descreveram, nos EUA, uma "síndrome semelhante à DMC-F, mas com malformações oftálmicas adicionais". Denominaram-na "displasia cérebro-ocular e distrofia muscular" (DCO-DM), sugerindo que seria outro tipo de DMC.

Os achados cardinais observados em sete casos, provindos de quatro famílias, poderiam ser resumidos em:

- 1 - malformações cerebrais, incluindo hidrocefalia e cisto ependimário intracerebral; lissencefalia com graus variados de micropoligiria; hipomielinização cerebral; proliferação gliomesodérmica com heterotopias neuronais em leptomeninges; micropoligiria cerebelar, fusão parcial dos lobos frontais; hipoplasia ou ausência do trato piramidal.
- 2 - anormalidade corneana e do corpo ciliar, catarata, imaturidade do ângulo da câmara anterior, displasia retiniana com ou sem descolamento da retina; anormalidade do epitélio pigmentar da retina ou de seus vasos, hipoplasia no nervo óptico, microftalmia e coloboma.

3 - alterações miopáticas, tais como variação do diâmetro das fibras musculares e aumento do tecido conjuntivo, esse proporcional ao tempo de doença. Mionecrose, basofilia e infiltrado inflamatório estiveram presentes nas crianças mais jovens.

Sob o título de DCO-DM, dois casos foram relatados, na Itália, por Federico e col⁴² (1988) e outros dois, nos EUA, por Heggie e col⁶⁵ (1987).

Analisando as síndromes de comprometimento músculo-óculo-cerebral, ficam evidentes as semelhanças entre a DMC-F e a DCO-DM. Há semelhanças quanto às alterações cerebrais, aos achados musculares e à herança autossômica recessiva. As diferenças referem-se à patologia ocular (mais severa na DCO-DM) e à distribuição geográfica⁶⁸.

2.4.5. Síndrome de Walker-Warburg

Disgenesia cerebral e malformação ocular, de evolução fatal, foram conhecidas pela descrição de um caso por Walker¹⁷⁷ (1942). A disgenesia cerebral manifestou-se por agiria (lissencefalia), combinada a hidrocefalia, ausência de corpo caloso, hipodesenvolvimento do espaço subaracnóideo e hipoplasia cerebelar. As malformações oculares relatadas foram: catarata congênita e sinéquias posteriores em ambos os olhos. Em acréscimo, no olho direito havia microftalmia, disgenesia

retiniana, coloboma do disco óptico e persistência da artéria hialóidea; no olho esquerdo, glaucoma e displasia retiniana.

A Walker¹⁷⁷ (1942) é atribuído o primeiro relato de lissencefalia tipo II²⁹. Quase três décadas após, Warburg (1971) [apud Warburg¹⁸⁰ (1987)] revisou a literatura sobre hidrocefalia e descolamento congênito da retina, delineando a síndrome que leva seu nome. Warburg¹⁷⁹ (1978), ao publicar mais um caso da citada associação, o de uma criança filha de pais consaguíneos, sugeriu uma causa genética, com possível herança autossômica recessiva. A ocorrência familiar de malformações cérebro-oculares semelhantes às descritas por Walker e Warburg e com transmissão autossômica recessiva tinha sido registrada por Chemke e col²⁰ (1975).

Reconhecendo a convergência de contribuições dos autores Walker e Warburg, para a caracterização da síndrome de malformações cerebrais e oculares, Williams e col¹⁸⁵ (1984) propuseram nomeá-la SWW, sugestão que tem sido aceita por alguns^{31,96,140,181}. Outros mantêm a denominação Síndrome de Warburg^{15,129,130,184}, identificando-a com HARDIE (hidrocefalia, agiria, displasia retiniana com ou sem encefalocele)¹²⁸.

Os critérios de diagnóstico da síndrome foram sistematizados, em primeiro, por Whitley e col¹⁸⁴ (1983) incluindo: dilatação ventricular, com ou sem hipertensão intracraniana; agiria global; desorganização da citoarquitetura cortical por ausência de laminação e presença de heteropatias gliais e displasia retiniana manifesta por descolamento, frequentemente associado à microftalmia, opacidade corneana,

catarata, coloboma ou combinações desses achados.

Pagon e col¹²⁹ (1983) acrescentaram outro critério diagnóstico, a saber, diferenciação cerebelar deficiente. Por sua vez, Bordarier e col¹⁵ (1984) sugeriram critérios semelhantes aos de Whitley e col¹⁸⁴ (1983), e mais, anomalias de câmaras anterior e posterior e disfunção neurológica severa, já no período neonatal.

Dobyns e col²⁹ (1985) revisaram 27 casos da literatura e quatro casos próprios de lissencefalia tipo II. Incluíram seis casos de comprometimento muscular, do tipo distrófico, comprovado pela histopatologia^{24,82,83,100,185}. Esses casos eram referidos na literatura como D.MOC⁸², S.MOC²⁴, SWW¹⁸⁵, DMC e disgenesia cerebral⁸³ e DMC-F¹⁰⁰. Com base nessa revisão, os autores sugeriram quatro critérios para o diagnóstico da SWW e S.MOC: retardo mental severo; perímetro cefálico normal ou aumentado, exceto em pacientes com derivação liquórica; anomalias da retina e câmara anterior e lissencefalia tipo II, evidenciada por exame anátomo-patológico ou tomográfico.

A diferenciação entre SWW e S.MOC, para os autores²⁹, seria possível através de provas laboratoriais seguras de distrofia muscular, presentes na S.MOC e ausentes na SWW.

Dobyns e col³⁰ (1986) e Dobyns e col³¹ (1989) expandiram os critérios anteriores de diagnóstico da SWW, pela inclusão da DMC no seu espectro de apresentação clínica. Os critérios "necessários e suficientes" para o diagnóstico da SWW seriam lissencefalia tipo II, malformação cerebelar, malformação retiniana e DMC³¹.

2.4.6. Grupo heterogêneo de DMC com comprometimento do SNC

Casos de DMC com retardo mental, anomalia ocular (microftalmia, opacidade do cristalino, glaucoma) e TCC normal foram referidos por Echenne e col³⁷ (1986), embora sem muitos detalhes. A classificação desses casos torna-se problemática, se considerarmos dois aspectos: a falta de leucoencefalopatia ou outra expressão radiológica de comprometimento do cérebro e a presença de anomalias oculares de intensidade apenas discreta.

Echenne e col³⁸ (1983) publicaram sobre três casos de DMC com espinha rígida. Dois deles, casos familiares, eram complicados por distúrbios neurológicos do tipo déficit intelectual, convulsões, TCC com hipodensidade da substância branca do cérebro, além de dismorfismo facial. O exame neuropatológico, através da autópsia de um caso, demonstrou esponjose intensa da substância branca cerebral³⁹, não acompanhada de defeito da migração dos neurônios corticais, fato impeditivo para o diagnóstico de DMC-F.

Goebel e col⁵⁵ (1983) apontaram para as dificuldades de classificação nosológica de seus cinco casos de DMC com lesões cerebrais. Na casuística havia dois pares de irmãos, embora com histórias negativas para consanguinidade. O quadro clínico muscular se expressava por hipotonia, choro e sucção fracos, movimentos espontâneos restritos, facies miopáticas e contraturas

progressivas. De quatro casos nos quais a CPK sanguínea foi analisada, em três a enzima estava aumentada. Apenas um caso tinha EMG e o resultado foi comprobatório do processo miopático. A afecção cerebral traduziu-se por crises convulsivas generalizadas em dois casos; tetraparesia espástica em um; hidrocefalia e papilas ópticas pequenas em outro caso. As biópsias musculares foram diagnósticas, mostrando variação do diâmetro de miofibras e aumento do colágeno do endomísio. Havia mionecrose e regeneração muscular em 75% dos casos e predominância de fibras tipo I em 40% deles. Em uma autópsia, o cérebro mostrava micropoligiria e anomalia do trato piramidal. A associação DMC e afecção cerebral foi indicativa de prognóstico desfavorável, com mortes precoces em quatro casos e morte aos três anos e meio em outro. A nosso ver, a dificuldade em classificar a casuística em questão, deve-se, em parte, a limitada investigação complementar de cada caso isoladamente.

Knubley e Bertorini⁸¹ (1988) registraram um caso de DMC benigna, associado à síndrome cerebelar não progressiva, como única disfunção do SNC. A RMN do crânio mostrou atrofia do vermis cerebelar e o IV ventrículo proeminente. Quanto à miopatia, caracterizava-se por leve predomínio de fibras tipo I, atrofia e hipertrofia de fibras tipo I e II indistintamente, fendilhamento de miofibras, necroses ocasionais e fibrose do endomísio. O interesse desse caso é a relativa benignidade da afecção nervosa central, cuja expressão restrita ao cerebelo é incomum nos casos de DMC com comprometimento do SNC.

2.5. GENÉTICA

O caráter familiar da DMC tem sido observado desde os primeiros relatos sobre a afecção. A herança do tipo autossômica recessiva é a regra; mas a herança autossômica dominante foi descrita em poucas famílias^{74,92}.

Kalyanaraman e col⁷⁵ (1980), Kalyanaraman e Kalyanaraman⁷⁴ (1982) diagnosticaram DMC com possível envolvimento do SNC em mãe e filho. A mãe tinha crises epilépticas, e o filho, dificuldade no aprendizado da leitura. Ambos apresentaram anormalidades nos EEGs, mas TCC normais. Outra família com DMC do tipo autossômico dominante, mas sem comprometimento do SNC, foi relatada por Leyten e col⁹² (1986).

Schmalbruch e col¹⁴⁷ (1987) estudaram uma família com três gerações de afetados. No pai e em dois filhos os autores diagnosticaram DMC benigna, mas o caráter congênito da miopatia não está claro nas histórias clínicas. A histopatologia muscular revelou miopatia necrotizante com fibrose, regeneração acentuada e muitas fibras musculares aneladas. Tais fatos impedem que esses casos se enquadrem no conceito de DMC, sugerindo outro tipo de distrofia⁴³.

A constatação de ambos os tipos de herança, autossômica dominante e recessiva, na transmissão da DMC, indica a possibilidade de heterogeneidade genética⁹³, observada também por outros autores¹¹².

O tipo Fukuyama é uma forma peculiar de DMC, endêmica no Japão. A população japonesa é relativamente homogênea do ponto de vista genético, tendo uma taxa inexpressiva de casamentos com outros grupos étnicos. Osawa¹²⁴, analisando extensa casuística de DMC-F, concluiu que essa afecção é causada por gene autossômico recessivo em homozigose. Entre os argumentos que justificaram essa afirmativa estão a ausência de transmissão vertical, ambos os sexos igualmente afetados, casamentos consanguíneos em 26,8% da casuística, coeficiente de procriação consanguínea 10 vezes maior que na população geral e risco aproximado de 25% de recorrência da afecção em famílias de consanguíneos⁵⁰.

A DMC-F em indivíduos da raça mongólica, mas habitando fora do Japão é rara^{100,123}. Mesmo os tailandeses, aparentados etnicamente aos japoneses, não demonstraram possuir casos de doença em seu território, segundo Fukuyama e col⁵¹ (1981). Para justificar a alta prevalência da DMC-F no Japão, Fenichel⁴³ (1988) sugeriu a possibilidade de um fator ambiental estar atuando sobre uma população geneticamente predisposta. Fukuyama & Osawa⁵⁰ (1984) observaram taxa de segregação um pouco menor que 0,25, principalmente no grupo de não consanguíneos. Poderia ser questionado se fenocópias não hereditárias, causadas por agentes infecciosos ou teratogênicos, não estariam misturadas entre os casos esporádicos desse grupo. Seria necessário distingui-las, pois são produtoras de resultados semelhantes, mas não necessariamente idênticos aos distúrbios genéticos. O estudo de cariótipo por bandeamento tem sido normal. Entretanto, cariótipo por bandeamento de alta resolução não está relatado.

O estudo de cinco pares de irmãos com DMC-F, realizado por Hagasi e col⁶⁴ (1986), mostrou quatro pares concordantes para DMC-F típica. Em um par de irmãos, o de mais idade tinha DMC-F atípico, e o mais novo, DMC-F típico. Não conhecemos estudo de concordância em gêmeos com DMC-F.

Egger e col⁴⁰ (1983), analisando seus casos de DMC com leucoencefalopatia, questionaram como mecanismos de herança a possibilidade de defeito em único gene com efeito pleiotópico, ou em genes estreitamente ligados.

O padrão de herança autossômica recessiva também foi reconhecido por Santavuori e col¹⁴³ (1989) na D.MDC que tem sua maior casuística entre os finlandeses¹³³ e nos casos de DMC que cursam com lissencefalia tipo II, segundo a revisão de Dobyns e col¹³¹ (1989).

OBJETIVOS

DA

PESQUISA

1. Descrever no grupo de pacientes com DMC as seguintes variáveis:

1.1. CLÍNICAS

- a) aspectos gestacionais
- b) aspectos neonatais
- c) desenvolvimento neuromotor
- d) exame clínico e neurológico

1.2. GENÉTICAS

- a) modo de transmissão

1.3. EXAMES COMPLEMENTARES

- a) enzimas musculares
- b) eletroneuromiograma
- c) eletrencefalograma
- d) tomografia computadorizada cerebral

2. Descrever as alterações histopatológicas, histoquímicas e ultraestruturais do músculo na DMC

3. Observar as variações fenotípicas e classificar quanto ao tipo de DMC, comparando-as em indivíduos da mesma genealogia.

CASUÍSTICA

E

MÉTODOS

4.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Estudamos pacientes matriculados no Ambulatório de Afecções Neuromusculares do Departamento de Neurologia da FCM/UNICAMP, referidos para investigação especializada, a partir de 1982.

A orientação diagnóstica, em cada paciente, esteve sob a responsabilidade da autora. A anamnese, exame clínico-neurológico, estudo genealógico, os procedimentos de biópsia muscular e eletroneuromiografia foram realizados pela autora ou estiveram sob sua supervisão direta.

Os exames complementares como enzimas musculares, eletroneuromiograma, tomografia computadorizada cerebral e eletrocardiograma, realizados nos pacientes em outros serviços médicos, foram considerados para diagnóstico quando:

- 1 - não obtivemos consentimento do paciente ou familiares para repetí-los no HC/UNICAMP.
- 2 - havia resultado por escrito, com identificação do executante.
- 3 - havia gráfico ou radiografia disponível para análise.

Todas as biópsias foram examinadas junto com o Prof. Dr. L. S. Queiroz, responsável pelo Setor de Neuropatologia (Departamento de Anatomia Patológica/FCM/UNICAMP) e reexaminadas pela autora, para elaboração desse trabalho.

4.1.1. Critérios de Inclusão

A inclusão do paciente nesse trabalho baseou-se nos elementos relacionados:

- 1 - Anamnese positiva para, no mínimo, um dos itens abaixo
 - 1.1 - Hipotonia congênita.
 - 1.2 - Atraso na aquisição das etapas do desenvolvimento motor e/ou neuropsíquico
 - 1.3 - Contratura(s) congênita(s)
 - 1.4 - Déficit motor neonatal
- 2 - Exame clínico neurológico, objetivando, pelo menos, um dos itens seguintes
 - 2.1 - Hipotonia
 - 2.2 - Atrofia muscular
 - 2.3 - Déficit motor
 - 2.4 - Reflexos miotáticos fásicos anormais
 - 2.5 - Contratura(s)
- 3 - Exames laboratoriais
 - 3.1 - Análise de pelo menos uma amostra sanguínea de CPK ou ALD
 - 3.2 - Eletromiograma ou eletroneuromiograma

4 - Biópsia muscular com padrão miopático distrófico em pelo menos um membro da família

5 - Estudo genealógico mostrando

5.1 - O propósito é "caso isolado"

5.2 - Caso(s) supostamente semelhante(s) ao propósito

5.3 - Consanguinidade

5.4 - Mais de um caso diagnosticado na mesma família

4.1.2. Critérios de Exclusão

A exclusão da casuística esteve condicionada a:

Presença de alterações histoquímicas e/ou ultra-estruturais musculares suficientes para o diagnóstico de uma das miopatias congênitas, definidas por anormalidades citoarquiteturais.

4.1.3. Critérios de Diagnóstico da DMC

O diagnóstico da DMC esteve baseado em conceito operacional, ou seja, na identificação de quadro clínico de hipotonia e/ou déficit motor congênitos, com ou sem contraturas, tendo expressão histopatológica por graus variados de distrofia

muscular, em geral associado a eletromiograma e a enzimas musculares compatíveis com miopatia.

Como critério mínimo para o diagnóstico de DMC, consideramos que o paciente devesse ter preenchido os requisitos abaixo citados, referentes aos critérios de inclusão (4.1.1.)

- I - um dos itens descritos em 1
 - II - um dos itens descritos em 2
 - III - um dos itens descritos em 3
 - IV - positividade do item 4
- ou
- ter preenchido os requisitos de I a III
- e
- ser irmão(ã) de indivíduo diagnosticado segundo I a IV.

4.2. CASUÍSTICA SELECIONADA

Selecionamos 27 pacientes diagnosticados como DMC, no período de 1982 a 1991, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. (Tabela I)

Tabela I

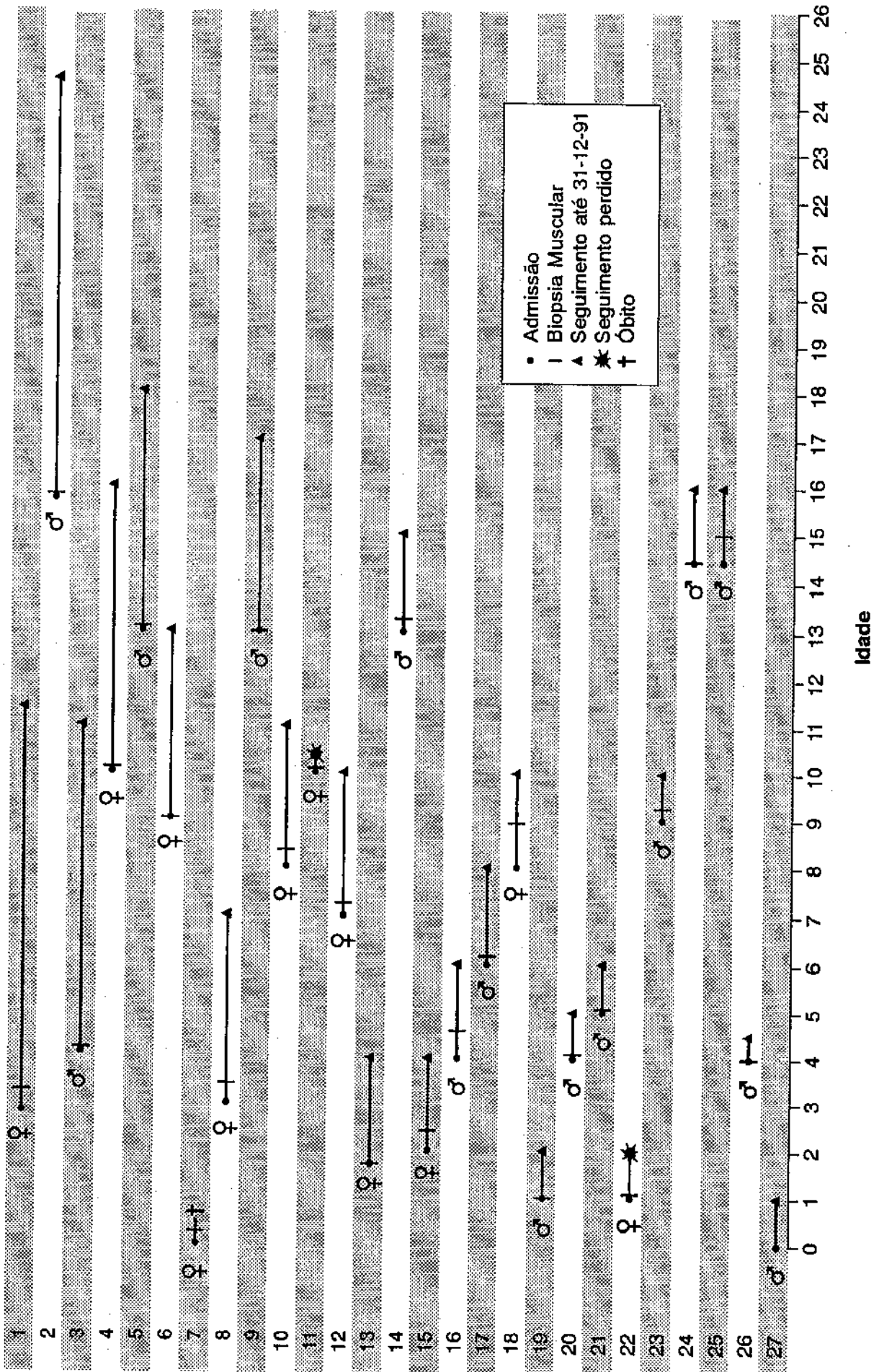
Casuística quanto a número de ordem, nome, sexo, raça e datas de nascimento, de admissão ao Ambulatório de Afecções Neuromusculares e da biópsia muscular

Caso Nº	Nome	Sexo	Raça	DATAS		
				Nascimento	Admissão ao Ambulatório	Biópsia Muscular
01	NCZ	F	N	10/07/80	06/04/83	06/10/83
02	RSS	M	N	15/04/67	26/09/83	27/10/83
03	CS	M	C	26/03/80	11/04/84	27/07/84
04	CHAS	F	C	23/05/75	17/09/85	03/10/85
05	CAC	M	N	30/12/73	18/03/86	04/04/86
06	AAL	F	C	05/05/78	05/02/87	05/02/87
07	RP	F	C	27/09/86	18/11/86	26/02/87
08	SCPS	F	C	14/01/84	13/01/87	04/06/87
09	RSX	M	N	08/08/74	21/07/87	30/07/87
10	MAPP	F	N	23/04/80	26/01/88	05/05/88
11	CLS	F	N	03/11/79	31/01/89	09/02/89
12	AFS	F	C	18/03/80	28/11/88	23/02/89
13	VO	F	N	20/11/87	11/04/89	20/04/89
14	RnR	M	C	12/11/76	14/02/89	11/05/89
15	PHS	F	C	25/02/87	24/01/89	02/06/89
16	RdR	M	C	04/09/85	14/02/89	29/09/89
17	IAS	M	C	25/05/83	01/08/89	11/10/89
18	AB	F	C	24/03/81	13/03/89	13/02/90
19	TBN	M	C	20/02/89	26/03/90	26/03/90
20	ACP	M	C	15/10/86	10/04/90	26/04/90
21	JJGF	M	C	16/10/85	29/05/90	28/06/90
22	SVA	F	N	21/08/88	13/06/89	05/07/90
23	REA	M	C	11/11/81	21/05/90	02/08/90
24	GCR	M	C	04/03/75	21/08/90	30/08/90
25	JAB	M	C	11/09/75	29/05/90	13/12/90
26	LFRS	M	N	20/09/87	05/06/91	20/06/91
27	DO	M	N	26/11/90	03/12/90	--

Legenda: F = Feminino; M = Masculino; N = Negroíde; C = Caucasóide.

Gráfico I - Casuística quanto a idade do paciente na admissão e na data da biópsia muscular; período de seguimento.

Caso Nº



4.3. MÉTODOS

4.3.1. Dados pesquisados na Anamnese

A anamnese foi obtida na ocasião da primeira consulta médica por informações de familiares dos pacientes e refeita para preenchimento de protocolo específico (Anexo), salientando-se:

4.3.1.1. Antecedentes Gestacionais

Duração da gestação, possíveis intercorrências, medicamentos utilizados, movimentos e apresentação fetais.

4.3.1.2. Procedimentos Obstétricos

Parto pélvico (normal ou através de fórceps) ou cesariana; de ocorrência no domicílio ou no hospital.

4.3.1.3. Condições do Recém-nascido

Intercorrências neonatais; peso, estatura, perímetro craniano; características do choro, sucção, deglutição. Presença de hipotonia, movimentos espontâneos diminuídos, pés tortos, torcicolo, artrogripose, luxação do quadril, deformidades torácicas e outras situações referidas espontaneamente.

As variáveis dependentes de mensuração foram confirmadas pelo "cartão de nascimento", expedido pelo Hospital onde se realizou o parto. Número de cartões disponíveis: 15

4.3.1.4. Desenvolvimento Neuromotor

O interrogatório dos informantes permitiu obter a idade, em meses, da aquisição das etapas do desenvolvimento neuromotor. As idades foram anotadas em gráfico padronizado pelo Departamento de Neurologia/UNICAMP. Quando a aquisição de uma etapa do desenvolvimento era referida num período de tempo, esse foi indicado por barra correspondente ao tempo indicado. Aquisições do desenvolvimento ocorridas após 24 meses foram anotadas em anos.

4.3.1.5. Avaliação Mental

A avaliação mental foi possível, através de questões quanto ao comportamento do paciente, se adequado ou não a sua idade e limitações, linguagem e escolaridade. A escolaridade foi julgada em função do nível escolar versus idade, aproveitamento e repetência. Tais dados permitiram uma avaliação qualitativa, com o objetivo de se estabelecer se havia ou não deficiência mental. Dois pacientes foram avaliados também por testes Wechsler (escala de inteligência para crianças - WISC) e Colúmbia (escala para maturidade mental). Um paciente foi avaliado por testes Wechsler (verbal e execução).

4.3.1.6. Antecedentes Pessoais Patológicos

O questionário sobre as afecções pregressas dos pacientes seguiu o clássico da rotina clínica. Questionamos, mais especificamente, sobre procedimentos cirúrgicos para correção de anormalidades posturais e ocorrência de crises convulsivas.

4.3.1.7. Heredograma e Antecedentes Familiares de Interesse

Elaboramos o heredograma para cada caso, por vezes buscando dados com mais de um informante. Procuramos o máximo de informações como abortos, natimortos, consanguinidade e doenças neurológicas entre os familiares dos pacientes.

4.3.2. Exame Clínico e Neurológico

Os pacientes foram avaliados através do exame clínico e do exame neurológico, ao longo do tempo de acompanhamento no Ambulatório de Afecções Neuromusculares. O exame clínico geral seguiu o convencional e o exame neurológico seguiu o roteiro do Departamento de Neurologia/UNICAMP, dos quais destacamos as variáveis abaixo relacionadas:

- . Facies
- . Anomalia ocular, de palato e pavilhão auricular
- . Perímetro craniano
- . Trofismo e tono muscular
- . Retrações miotendíneas
- . Reflexos osteotendinosos
- . Deformidade de tórax
- . Deformidade de coluna vertebral
- . Deformidade de pés

. Sudorese

Analisando o relevo muscular, posturas decorrentes de hipotonia, retrações miotendíneas e habilidades motoras dos pacientes, definimos os seguintes tipos físicos:

Atônico - predomínio de posturas sugestivas de hipotonia; com ou sem comprometimento facial; relevo muscular levemente diminuído, mesmo que expresso, indiretamente, por dobras cutâneas anormais. Marcha miopática ou não deambulante.

Atônico-esclerótico - idem ao anterior, acrescentando-se posturas segmentares anormais, em decorrência de retrações miotendíneas proximais, em graus moderado ou severo.

Longilíneo - acentuada redução do relevo muscular; face afilada; quando capaz de deambular, fazia-o sobre pés equino-varos.

Microcefalopático - diminuição do relevo muscular, hipotonia e retração miotendínea em graus diversos, não deambulantes e com sinais de comprometimento do SNC.

4.3.3. Exames Complementares Específicos

4.3.3.1. Enzimas Musculares

Amostras de sangue para medida da atividade da CPK, transaminase glutâmico - oxalacética (TGO), transaminase glutâmico - pirúvica (TGP), LDH e aldolase (ALD) foram analisadas, considerando-se para cada dosagem os seguintes resultados: normal, limitrofe e aumentado.

4.3.3.2. Eletroneuromiograma

Os eletroneuromiogramas (ENMG) foram realizados em Laboratório de Neurofisiologia Clínica, através de aparelhagem convencional. Eletrodos tipo agulha concêntrica foram utilizados para a eletromiografia (EMG) e eletrodos de superfície para as técnicas de estímulo-deteção, como as velocidades de condução nervosa. A extensão da amostragem obtida foi diretamente influenciada pela cooperação do paciente.

4.3.3.3. Biópsia Muscular

Todos os pacientes foram submetidos à biópsia muscular no HC/UNICAMP, em regime ambulatorial. O músculo bíceps braquial foi escolhido, sistematicamente, para exame.

A biópsia era realizada em indivíduos não cooperantes, após sedação, com diazepinas de ação rápida e anestesia local. Indivíduos cooperantes receberam apenas anestesia local com xilocaína a 2%, sem vasoconstritor. Através de incisão retilínea de 1 a 1,5 cm em região ântero-medial do braço, procedia-se a abertura da pele, subcutâneo e fascia aponeurótica. Retiravam-se fragmentos de músculo, em disposição fascicular e em cilindros de 0,5 x 0,5 cm, para técnicas de rotina e para reações histoquímicas. Fragmentos musculares de 1 a 2 mm x 0,5 cm foram processados para microscopia eletrônica.

4.3.3.3.i. *Material para colorações de rotina e histoquímica*

Os fragmentos musculares foram montados sobre uma base sólida e a ela aderidos por Tissue-Tek^R. Em seguida, mergulhava-se o músculo em recipiente com N-hexano, previamente resfriado em nitrogênio líquido.

O tecido muscular foi cortado transversalmente em criostato a 5 µm e os cortes, colhidos em lâminulas, foram

corados por hematoxilina-eosina (H & E), tricrômico de Gomori modificado (TRI), e oil red O (ORO), para evidencição de lípidos neutros. Outros cortes obtidos de forma semelhante, foram preparados para reações histoquímicas para adenosina trifosfatase miosínica (ATPase) com pré-incubação em pHs 9,4 e 4,6 e as enzimas oxidativas, como succinato-desidrogenase (SDH) e nicotinamida adenina dinucleotídeo desidrogenase-tetrazolium redutase (NADH-TR). A pesquisa de glicogênio foi feita pela técnica do ácido periódico de Schiff (PAS). Todas as técnicas estão de acordo com Dubowitz³⁴ (1985).

4.3.3.3.2. *Material para microscopia eletrônica*

Os fragmentos menores de músculo foram imersos em fixador constituído por glutaraldeído a 1% e paraformaldeído a 3%, em tampão cacodilato de sódio a 0,1 M, pH 7,2 como fixador primário. Após duas a quatro horas o material era lavado em tampão cacodilato 0,1 M e pós-fixado em tetróxido de ósmio a 1%, em tampão cacodilato de sódio 0,1 M por duas horas, à temperatura ambiente. Seguiu-se lavagem em acetato de uranila a 0,5% e imersão nessa mesma substância, por uma noite, à temperatura de 4°C. O material foi desidratado em acetona, incluído em Araldite^R e colocado em estufa a 60°, por três ou quatro dias, para polimerização da resina e formação de blocos. Desses foram retirados cortes de 1 µm que, corados pelo azul de metileno e

azur II a 2%, eram vistos ao microscópio óptico, para seleção de blocos. Cortes ultra-finos de 70 - 90 um, corados pelo citrato de chumbo, eram colocados em tela de 100 mesh, para análise em microscópio Zeiss EM 10 A.

4.3.4. Exames Complementares Adicionais

4.3.4.1. Tomografia Computadorizada Cerebral

Os exames de TCC foram realizados em diferentes aparelhos. Os cortes eram paralelos à linha órbito-meatal, com intervalos de 5 mm na fossa posterior e de 10 ou 12 mm nas fossas média e anterior. Todos os exames foram reunidos e reavaliados em conjunto, com a assessoria de especialista.

4.3.4.2. Eletrencefalograma

O EEG foi realizado segundo técnica usual do Laboratório de Eletrencefalografia do HC/UNICAMP:

· sob sono induzido por hidrato de cloral, em pacientes não cooperantes.

- . em vigília, hiperpnéia, foto estimulação luminosa intermitente e/ou sono espontâneo, em pacientes cooperantes.
- . colocação de eletrodos pelo sistema 10/20.
- . duração mínima do EEG de 20 minutos.

Os resultados dos EEGs foram expressos como "normais" ou de acordo com anormalidades encontradas.

4.3.4.3. Eletrocardiograma

O ECG foi realizado pela Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica no HC/UNICAMP, segundo padrões técnicos convencionais de rotina.

4.3.4.4. Potencial Evocado Visual

O PEV foi realizado no Laboratório de Potenciais Evocados do HC/UNICAMP, de acordo com técnica convencional para PEV com estímulos por flashes.

RESULTADOS

5.1. INFORMAÇÕES GENÉRICAS SOBRE A CASUÍSTICA

Na casuística de 27 pacientes, 12 eram do sexo feminino (44,4%) e 15 do sexo masculino (55,5%). Dez pacientes eram da raça negróide (37%) e 17 da raça caucasóide (62,9%). A raça mongólica não esteve representada na casuística.

A idade na admissão variou de sete dias de vida (caso 27) a 197 meses (caso 2), sendo a média de 79,9 meses (desvio padrão de 59,0) e a mediana de 55,0 meses.

A biópsia muscular foi realizada em 26 pacientes, sendo a média de idade, no momento do exame, de 85,5 meses (desvio padrão de 57,4) e a mediana de 66,0 meses. O paciente mais jovem a se submeter a esse procedimento diagnóstico estava com quatro meses (caso 7) e o mais idoso estava com 198 meses (caso 2).

O acompanhamento clínico foi de 38,6 meses em média (desvio padrão de 28,6), com extremos de quatro e 104 meses; mediana de 32 meses.

5.2. DADOS PESQUISADOS NA ANAMNESE

Os dados de anamnese sobre antecedentes gestacionais, procedimentos obstétricos e condições do recém-nascido estão apresentados na Tabela II.

Tabela II

Dados de anamnese sobre antecedentes gestacionais, procedimentos obstétricos e condições neonatais em 27 casos de DMC

Caso	Tempo de	Movi	Apresen	Parto	Sofri	Peso	Estatutura	Perímetro
Nº	Gestação	mentos	tação		mento	(gs)	(cm)	Craniano
		Fetais			Fetal			(cm)
01	N	N	N	N-H	+	2.750	46	34
02	N	I	F	F	+	3.350	51,5	*
03	N	N	N	N-H	-	3.450	47	38
04	N	I	*	N-H	+	3.500	*	*
05	N	*	P	C	*	2.700	*	*
06	N	N	N	C	-	3.220	48	35
07	N	I	N	N-H	+	3.410	50,5	35,5
08	N	N	N	N-H	+	2.600	46	*
09	N	I	F	C	*	*	*	*
10	*	*	N	N-H	+	2.700	*	*
11	N	*	*	N-H	*	2.500	*	*
12	PT	N	N	N-H	+	1.180	*	*
13	N	I	N	C	+	2.660	45	34
14	N	N	P	C	-	3.110	49	36
15	N	I	N	N-H	-	2.950	*	*
16	N	N	P	C	-	3.340	49,5	36
17	N	*	N	N-D	*	*	*	*
18	N	*	P	C	+	2.100	*	*
19	N	I	N	N-D	+	*	*	*
20	PT	I	N	C	+	3.450	49	35
21	N	I	P	C	-	3.800	51	37,5
22	N	N	N	C	-	3.050	52	*
23	N	N	N	C	-	3.220	50	34
24	N	N	N	C	-	2.950	46	*
25	N	*	N	N-H	+	*	*	*
26	N	N	T	C	-	3.130	49	37
27	PT	N	P	C	-	1.720	41	31

Legenda: C = Cesárea; F = Fórceps; N = Normal; N-D = Normal-Domiciliar; N-H = Normal-Hospitalar; P = Pélvico; PT = Pré-Termo; T = Transversa; + = Presente; - = Ausente; I = Diminuído; * = Informação duvidosa ou desconhecida.

Tabela II - cont.

Dados de anamnese sobre antecedentes gestacionais, procedimentos obstétricos e condições neonatais em 27 casos de DMG

Caso	Hipo-	Condições do RN e particularidades ao nascimento
Nº	tonia	
01	*	--
02	+	Torcicolo à esquerda
03	+	Movimentos espontâneos diminuídos; pectus carinatus
04	*	Sucção fraca
05	*	Pés tortos; torcicolo
06	+	--
07	+	Sucção fraca
08	+	--
09	+	Movimentos espontâneos diminuídos
10	*	Internação hospitalar prolongada
11	+	--
12	*	Internação hospitalar prolongada
13	+	Luxação de quadris; fratura umeral
14	+	--
15	+	--
16	+	--
17	+	--
18	*	Internação hospitalar prolongada
19	+	Movimentos espontâneos diminuídos
20	+	--
21	+	Movimentos espontâneos diminuídos
22	+	Sucção fraca; dificuldade à deglutição
23	+	--
24	+	Movimentos espontâneos diminuídos; sucção fraca
25	*	Internação hospitalar prolongada
26	*	--
27	+	Luxação de quadris; fratura umeral direta; choro fraco; reflexos arcaicos débeis; preensão palmar e plantar ausentes. Internação hospitalar prolongada

Legenda: + = Presente; * = Informação duvidosa ou desconhecida; RN = recém-nascido

5.2.1. Antecedentes Gestacionais

A gestação foi de termo em 23 crianças; nasceram prematuras três (11,1%), de idades gestacionais de 28, 32 e 33 semanas nos casos 12, 20 e 27; respectivamente. No caso 10, havia dúvidas quanto à duração da gestação.

As questões quanto à intercorrências durante a gestação foram respondidas com negação ou revelaram fatos não pertinentes para a pesquisa. Quanto a medicamentos utilizados pelas mães, durante a gravidez, as vitaminas foram referidas, tomadas em apresentações farmacêuticas e sob prescrição médica.

Os movimentos fetais foram considerados normais pelas mães de 12 pacientes (44,4%), enquanto que em nove casos (33,3%) havia a informação segura de diminuição desses movimentos. Obtivemos informações duvidosas em seis casos (22,2%).

A apresentação fetal cefálica, assinalada na Tabela II como normal, ocorreu em 16 casos (59,2%); apresentação pélvica em oito casos (29,6%) e transversa em um caso (3,7%). Dados não confiáveis foram relatados pelos informantes de dois pacientes (7,4%).

5.2.2. Procedimentos Obstétricos

Quanto ao tipo de parto, obtivemos informações de 14 cesarianas (51,8%) e 13 partos pélvicos (48,1%), com aplicação de

fórceps alto em oportunidade única (caso 2). Apenas dois partos foram domiciliares. Das cesarianas, oito foram imperativas (57,1%), por distocia de posição, duas para laqueadura de trompas concomitante ao parto (casos 22 e 23), uma por bolsa rota (caso 20) e três sem informações sobre o motivo de sua indicação (casos 6, 13 e 24).

5.2.3. Condições do Recém-nascido

Evidências de hipoxia neonatal foram relatadas em 12 casos (44,4%), mas eram desconhecidas pelos informantes de quatro casos (14,8%) e não estiveram presentes em 11 casos, ou 40,7% da casuística. No caso 7 havia história de aspiração de mecônio e no caso 19 de circular de cordão.

O peso de nascimento era desconhecido em quatro casos (14,8%); variou de 1180 g a 3900 g, com média de 2906 g, no restante da casuística. Uma criança (caso 11) pesou 2500 g e três menos de 2500 g (casos 12, 18 e 27).

Quanto à estatura, tal informação era desconhecida em 11 casos (40,7%). A mãe de uma criança (caso 8) deu-nos a informação, sem que pudéssemos confirmá-la pelo "cartão de nascimento". Em 15 casos a informação sobre a estatura foi retirada do "cartão de nascimento".

O perímetro craniano não estava anotado em três cartões de nascimento (casos 2, 22 e 24), mas o dado esteve disponível em outros 12.

Evidências de hipotonia foram confirmadas em 19 casos (70,3%). Em oito (casos 1, 4, 5, 10, 12, 18, 25 e 26) os familiares não puderam responder com segurança sobre esta característica. Sucção fraca foi percebida em quatro crianças (casos 4, 7, 22 e 24), dificuldade à deglutição em uma (caso 22) e movimentação espontânea diminuída em cinco (casos 3, 9, 19, 21 e 24).

As deformidades congênitas apresentadas pelos pacientes compreenderam: torcicolo (casos 2 e 5), *pectus carinatus* (caso 3), pés tortos (caso 5) e luxação dos quadris (casos 13 e 27). Em duas crianças (casos 13 e 27) foi constatada fratura de úmero unilateral.

Havia relatos de internação hospitalar prolongada em cinco casos (10, 12, 18, 25 e 27), sendo que três crianças apresentaram baixo peso ao nascer (casos 12, 18 e 27), duas eram prematuras (casos 12 e 27) e uma nasceu de parto gemelar (caso 25). Nesse caso e no caso 10, os eventos motivadores da maior permanência no hospital eram desconhecidos dos informantes da história clínica.

5.2.4. Desenvolvimento Neuromotor

Oito pacientes não adquiriram a habilidade de andar. Suas aquisições motoras máximas foram: arrastar-se no chão, na posição sentada, equivalente à etapa de engatinhar (casos 11, 13, 17 e 18); sentar sem apoio (caso 19); ficar em pé com apoio (caso 20) e firmar a cabeça (casos 23 e 27). No caso 7 a criança faleceu aos seis meses de idade sem ter atingido a etapa de firmar a cabeça e no caso 27, a última avaliação foi aos 12 meses.

A habilidade de andar ocorreu aos 18 meses em oito casos (casos 2, 4, 6, 12, 15, 16, 21 e 26), aos dois anos em seis casos (casos 1, 5, 8, 14, 22 e 24), aos três anos em outros três (casos 3, 9 e 10) e um aos seis anos (caso 25).

Quanto à habilidade de engatinhar, em 11 casos houve a substituição do ato complexo de engatinhar pelo de arrastar-se no chão na posição sentada.

Analisando-se a Tabela III, podemos constatar a tendência geral da casuística de atraso na aquisição das etapas motoras do desenvolvimento. Nos casos que não foram assinalados os períodos de uma aquisição, ocorreu que não havia informação segura ou os dados eram desconhecidos por parte dos informantes.

Tabela III - Desenvolvimento neuromotor de 27 casos de DMC

Idade em	Meses																		Anos		
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	02	03	06
Andar sem apoio																		2 4 6 12 15 16 21 26	1 5 8 14 22 24	3 9 10	25
Ficar em pé sem apoio																	4 6 8 15	1 5			
Andar com apoio													15		4 6 8 21 24	1 12 21 24	26				
Ficar em pé com auxílio												8	6 21	14 26	22			20			
Engatinhar *										3	4 5 6 17				9	3 14			11 13	18	
Sentar sem apoio								2	5	6 12 15 17 21	9 10 13 16						18	11			
Firmar a cabeça				6 8 22	21	2 4 16 13 26 22	12 10 15 14 24	13 20			11 20			19						23	
Somr	1 4 5 6 7 8 9 10 14 15 16 19 21	12 22 27					20				27										

Legendas:

- * arrasta-se no chão na posição sentada
- (n) aquisição máxima possível no caso n (n = número de ordem)
- números número de ordem do caso

5.2.5. Avaliação Mental

A avaliação mental, através das questões formuladas no protocolo e do exame clínico, sugeriu normalidade em 21 casos (77,7%) e retardo mental em seis (casos 10, 12, 20, 23, 25 e 26), 22,2%. Em dois casos (casos 10 e 20) os testes WISC e Colúmbia mostraram retardo mental moderado. No caso 25 os testes WISC resultaram em QI = 51 (retardo moderado).

5.2.6. Antecedentes Pessoais Patológicos

Destacamos entre os antecedentes pessoais patológicos a informação de pneumonia, em episódio único ou repetido, em cinco pacientes (casos 7,8,9,18 e 26), sendo que no caso 7 foi o evento desencadeante de complicações tóxico-infecciosas e óbito.

Cinco pacientes submeteram-se a cirurgias corretivas de retrações miotendíneas, para alongamento do tendão de Aquiles (casos 4,5,6 e 11), alongamento de tendão bicipital bilateralmente (caso 6) e correção de torcicolo congênito (caso 2).

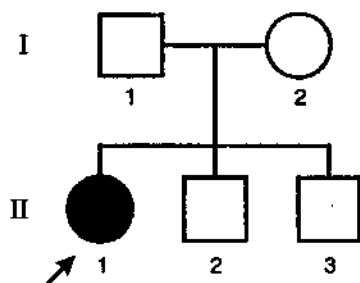
Hérnia inguinal bilateral foi diagnosticada e corrigida cirurgicamente (caso 27). Um paciente (caso 23) submeteu-se à derivação ventrículo-peritoneal, aos dois meses de idade, após avaliação tomográfica que mostrou hidrocefalia.

Crises convulsivas foram assinaladas na história de dois pacientes (casos 20 e 23), de início aos cinco meses de idade (caso 20) e aos quatro anos (caso 23).

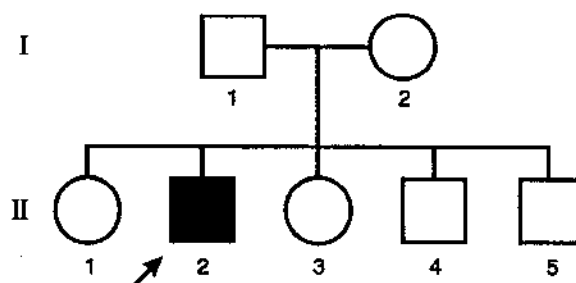
5.2.7. Aspectos genéticos

A genealogia de cada caso encontra-se documentada na sequência de heredogramas.

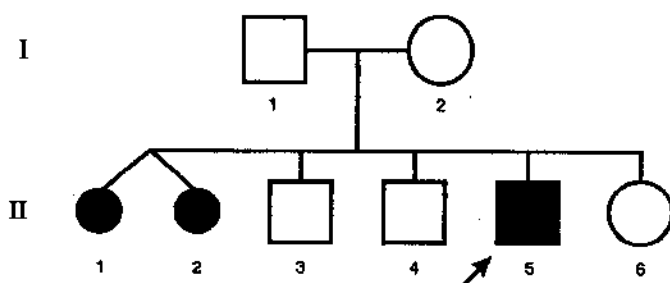
Caso 1



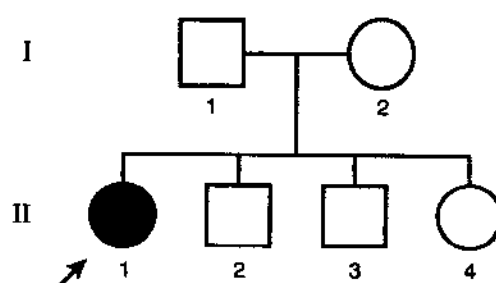
Caso 2



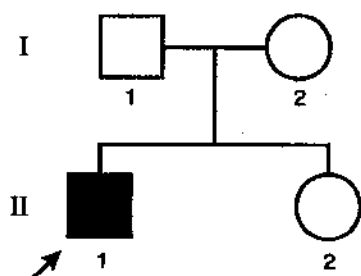
Caso 3



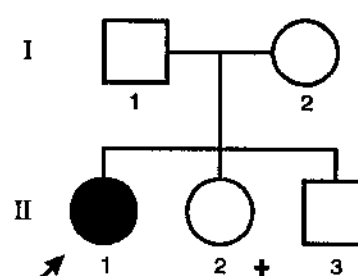
Caso 4



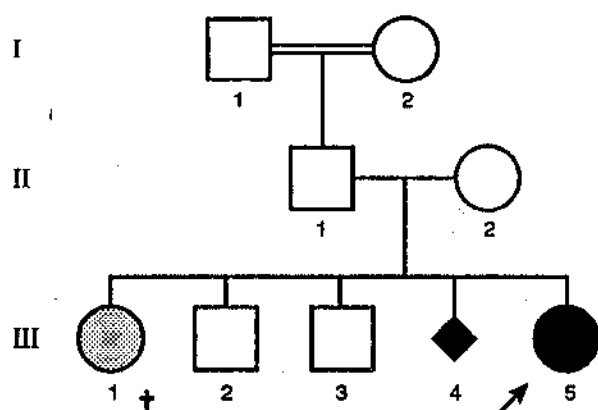
Caso 5



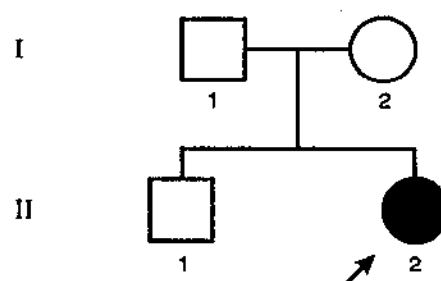
Caso 6



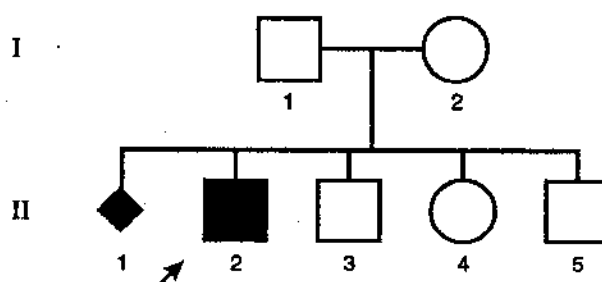
Caso 7



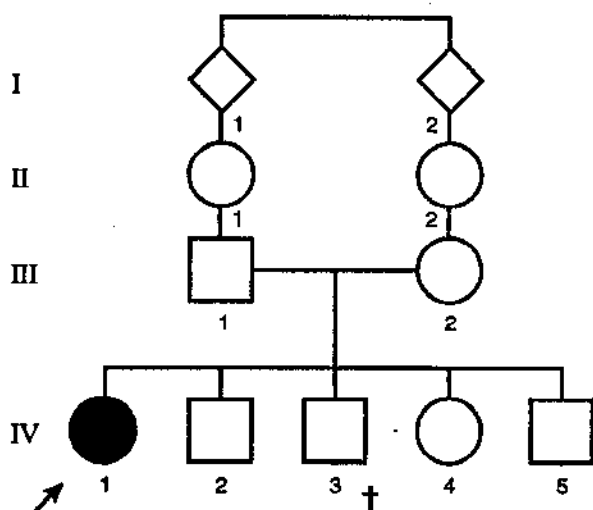
Caso 8



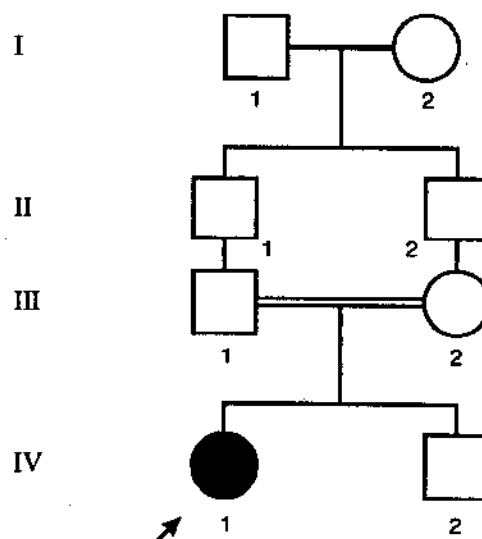
Caso 9



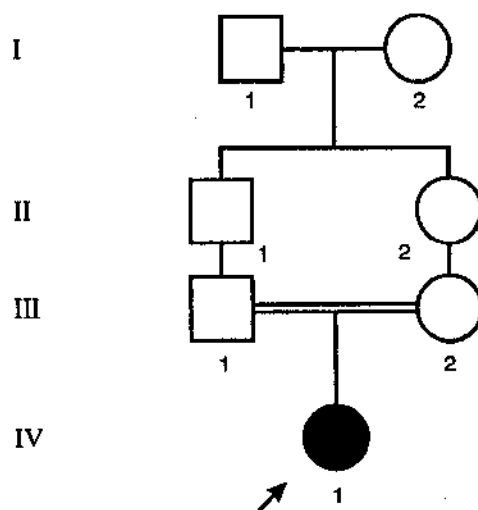
Caso 10



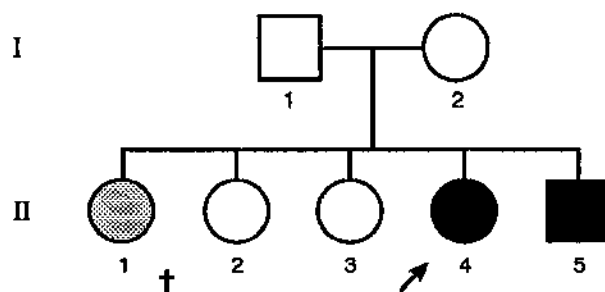
Caso 11



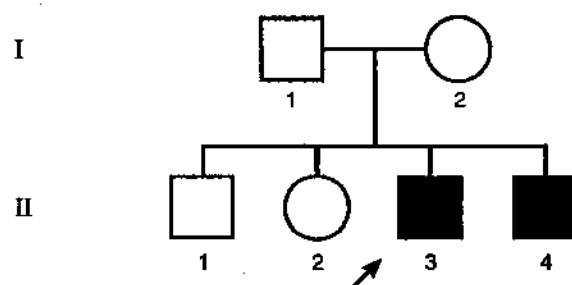
Caso 12



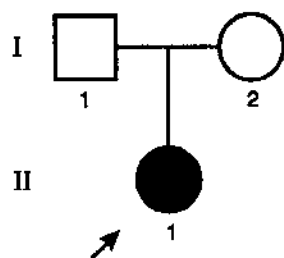
Caso 13 (II-4) e 27 (II-5)



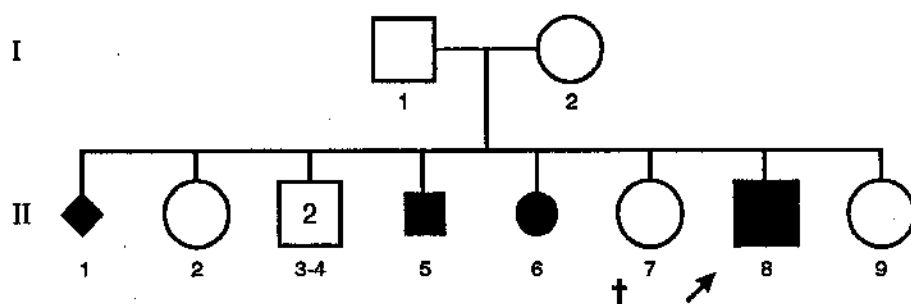
Caso 14 (II-3) e 16 (II-4)



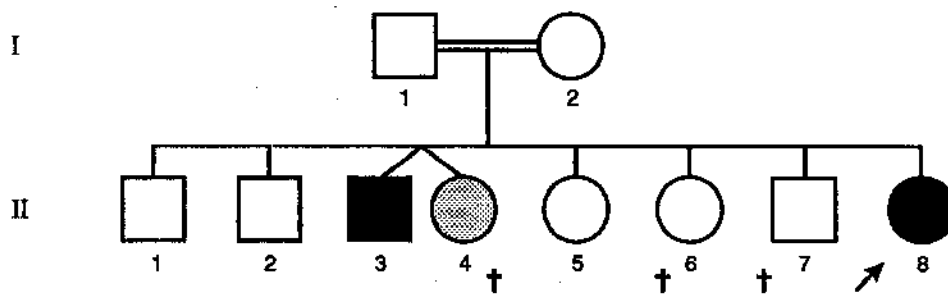
Caso 15



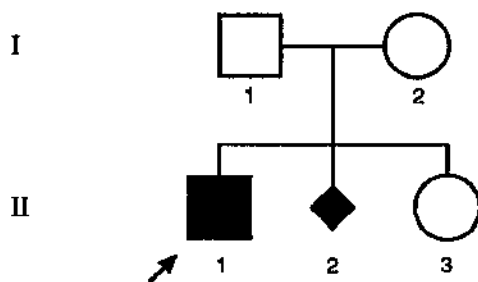
Caso 17



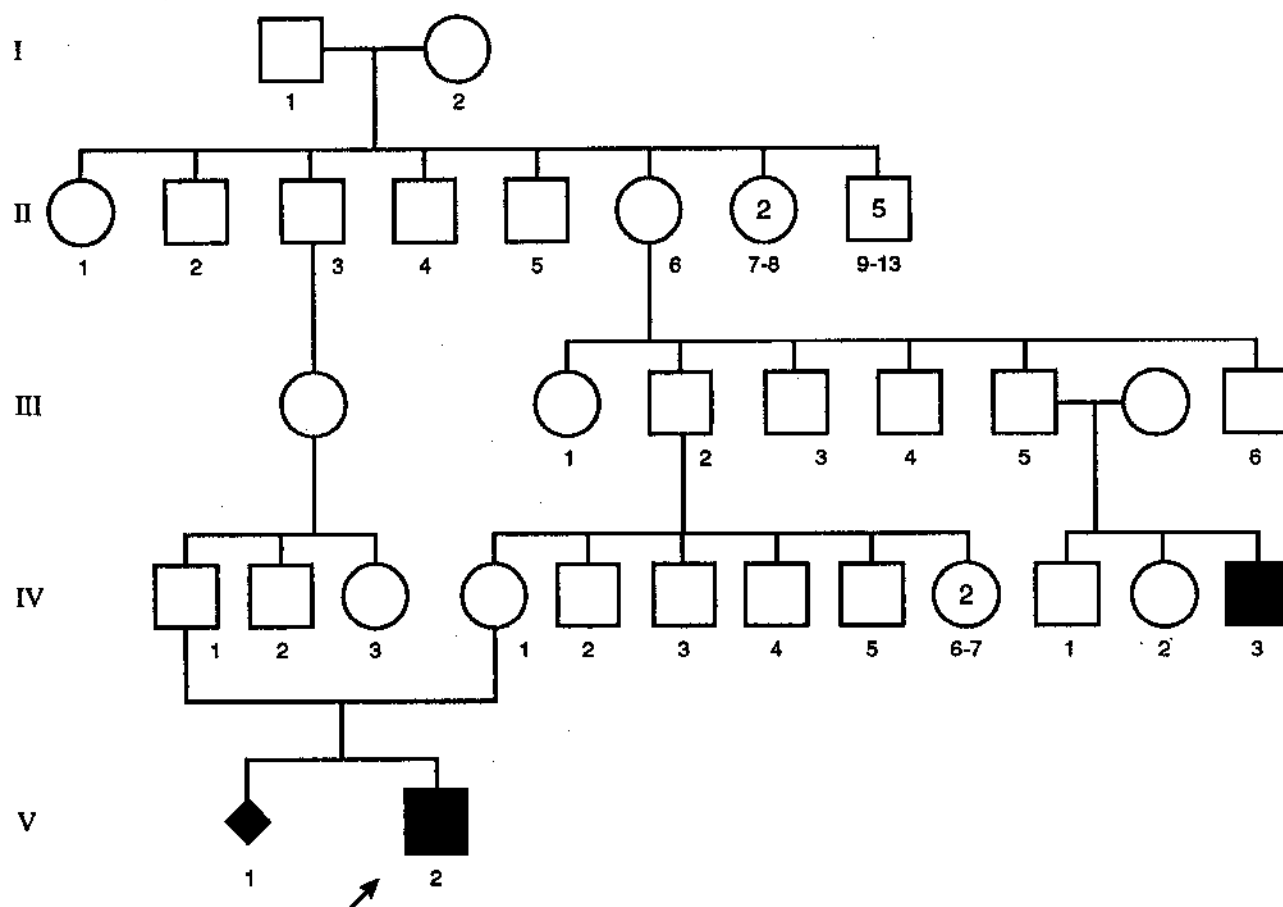
Caso 18 (II-8) e 25 (II-3)



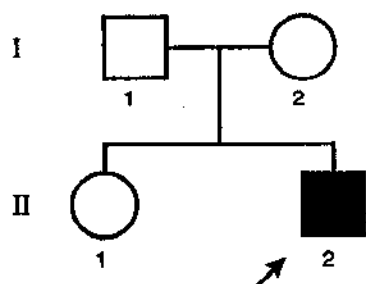
Caso 19



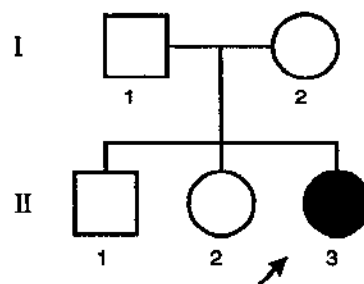
Caso 20 e 23



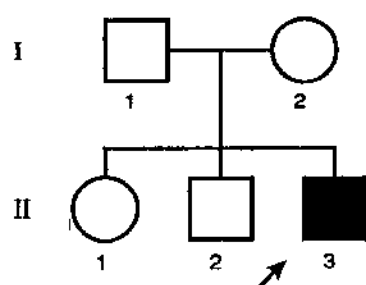
Caso 21



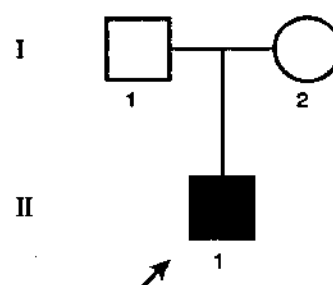
Caso 22



Caso 24



Caso 26



Observamos consanguinidade em 5/4 genealogias coletadas (casos 10, 11, 12, 18 e 25, 23), sendo em três consanguinidade de primeiro grau e em duas, de terceiro grau.

Abortos ou natimortos ocorreram nas famílias dos casos 3, 7, 9, 17, 19 e 20. Mortes no primeiro ano de vida foram referidas na irmandade dos casos 6, 7, 10, 13 e 27, 17, 18 e 25. A única informação segura da causa da morte, e não por DMC, foi de irmão do caso 6. Nos demais não sabemos se as mortes estiveram relacionadas em não à DMC.

Em três irmandades (casos 7, 13 e 27, 18 e 25) havia um afetado, não examinado por nós.

5.3. EXAME CLÍNICO E NEUROLÓGICO

O exame clínico geral mostrou normalidade propedêutica dos diversos aparelhos, exceto quando indicados na Tabela IV.

Legenda da Tabela IV

AI = avaliação inicial; Af = avaliação final; A = atônico;

A-E = atônico-esclerótico; L = longelínio;

ME = mioencefalopático; MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores; > = aumento; >> = acentuação; Ø = ausente;

- = diminuído; + = presente; * = cirurgia corretiva;

E-V = equino-varo.

Tabela IV - Dados do exame clínico em 27 pacientes com DMC, segundo avaliação inicial e final.

Caso Nº	Data de Avaliação	Tipo Físico	Músculos		Reflexos Miotônicos Apendiculares	Coluna Vertebral	Calcâneo Proeminente	Desvio Ulnar da Mão	Pés	Reações Meníngneas	Tórax	Face		Palato Ogival	Alteração Ocular	Orelhas "Em Abano"
			Hipotrofia	Hipertrofia								Afiada	Deficit			
1	AI	A	+	+++	Ø	> Lordose lombar; hipertensão cervical e rotação à esquerda								+		
	AF	L	+++			>>> Dados anteriores e espinha rígida cervical			E-V	Flexão cotovelos e joelhos		+				
2	AI	L	+	+	MMSS Ø MMII +	Reflexão da lordose lombar				Torticolo* e flexão cotovelos		+		+		
	AF					> Cifose torácica e da lordose cervical			E-V e D							
3	AI	L	+++	+	-	Reflexão da lordose lombar					Pectus carinatus	+		+		+
	AF					Escoliose			E-V	Flexão cotovelos						
4	AI	L	+++	+	Ø	> Lordose lombar; cifoscoliose +			E-V*	Flexão cotovelos	Pectus carinatus	+	+	+	Ofitmolopia externa completa	
	AF					>>> Dados anteriores			E-V							
5	AI	L	+++	+	MMSS - MMII +	> Lordose lombar			E-V*	Torticolo e flexão cotovelos		+				
	AF					Idem anterior e escoliose			>>> E-V							
6	AI	A-E	+	++	Ø	Reflexão da lordose lombar			E-V*	Flexão cotovelos*						
	AF		+++						Ø	Flexão cotovelos, ombros elevados e antebraços						
7	AI	A	+	+++	Ø	Normal										
	AF															
8	AI	L	+	+	Ø	> Lordose lombar								+		
	AF					>>> Dados anterior e escoliose			E-V	Flexão cotovelos		+				
9	AI	A-E	+	+++	Ø	> Lordose lombar; cifoscoliose +	+		E-V	Flexão cotovelos						+
	AF					>>> Dados anteriores			>>> E-V							
10	AI	A	+	+++	Ø	Normal			E-V	Flexão cotovelos e joelhos					Glaucoma? Microcornea	
	AF	A-E							>>> E-V	>>> Dados anteriores					Microcornea	
11	AI	A	+	+++	Ø	Escoliose tóraco-lombar			E-V*	Flexão cotovelos			+			
	AF															
12	AI	A	+	+++	Ø	> Lordose lombar; escoliose			V	Flexão cotovelos						+
	AF															
13	AI	A	+	+++	Ø	Normal	+	+					+	+		
	AF	A-E								Flexão cotovelos						

Na Tabela IV estão resumidos os dados de exame neurológico obtidos na primeira consulta (avaliação inicial), assim como suas modificações observadas na última consulta (avaliação final).

Os casos foram classificados quanto ao tipo físico, pela avaliação neurológica, em atônico, atônico-esclerótico, longilíneo ou mioencefalopático.

Treze casos (casos 1, 7, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 19, 21, 22, 26 e 27) do tipo atônico representaram 48,1% da casuística, na avaliação inicial. Nesse grupo, predominou a hipotonia sobre a hipotrofia muscular. A abolição difusa dos reflexos osteotendinosos foi a regra, com exceção dos casos 21 e 26. Retrações miotendíneas estiveram ausentes (casos 1, 7, 13, 15, 16, 19, 21, 22, 26 e 27) ou eram discretas (casos 10, 11 e 12). A coluna vertebral estava normal em cinco casos (casos 7, 10, 13, 22 e 27) e mostrava retificação da lordose lombar em outros três (casos 16, 19 e 26). Acentuação da lordose lombar foi evidenciada em cinco casos (casos 1, 11, 12, 15 e 21), sendo que no caso 12 associada à escoliose e no caso 1 a hiperextensão cervical. Observamos também déficit nos músculos faciais (casos 11, 13, 15, 26 e 27), palato ogival (casos 1, 13, 15, 19, 22, 26 e 27), orelhas em abano (caso 12), *pectus excavatum* (caso 19), calcâneo proeminente (casos 19 e 27) e sudorese (casos 13 e 19). A avaliação oftalmológica sugeriu a possibilidade de glaucoma e diagnosticou microcórnea, no caso 10.

Outros 4 casos (casos 6, 9, 24 e 25) foram classificados como atônico-escleróticos, na avaliação clínica

inicial, representando 14,8% da casuística. Ao lado da hipotonia mais acentuada que a hipotrofia, os reflexos osteotendinosos estavam abolidos em três (casos 6, 9 e 24) dos quatro casos. Retrações miotendíneas foram observadas em articulações proximais dos membros superiores (casos 6, 9, 24 e 25) e pés equino-varos (casos 6, 9 e 24). Deformidades da coluna vertebral compreendiam retificação da lordose lombar (caso 6), acentuação da lordose lombar (caso 9), cifoescoliose (casos 9 e 24) e escoliose (caso 25). Sudorese intensa foi observada no caso 9, que apresentou calcâneo proeminente bilateral.

O tipo longilíneo foi observado em oito pacientes (casos 2, 3, 4, 5, 8, 14, 17 e 18), ou 29,6% da casuística. A hipotrofia foi o aspecto dominante, porém não faltou hipotonia. Os reflexos osteotendinosos tiveram expressão variável: normais nos membros inferiores (casos 2 e 5); diminuídos difusamente (caso 3), diminuídos apenas em membros superiores (caso 5), diminuídos apenas em membros inferiores (caso 14); abolidos difusamente (casos 4, 8, 17 e 18) ou abolido em membros superiores (casos 2 e 14). Deformidades de coluna vertebral estiveram presentes, como retificação da lordose lombar (casos 2, 3 e 14), acentuação da lordose lombar (4, 5 e 8) e cifoescoliose (casos 17 e 18). Dado semiológico de espinha rígida pode ser observado no caso 18. Retrações miotendíneas foram observadas, levando a posturas anormais, como torcicolo (casos 2 e 5), flexão de cotovelos (casos 2, 4, 5 e 14), pés equino-varos (casos 4, 5 e 14), ou em múltiplas localizações proximais (casos 17 e 18). Outras alterações no exame clínico incluíram: *pectus carinatus*

(casos 3 e 4), *pectus excavatum* (casos 14 e 18), face afilada em seis casos (casos 2, 3, 4, 5, 17 e 18) e associada a déficit em músculos faciais em dois (casos 4 e 18); palato ogival (casos 2, 3, 4, 8 e 18), oftalmoplegia externa (caso 4) e orelhas em abano (casos 3 e 17).

O tipo mioencefalopático foi observado em dois casos (casos 20 e 23), nos quais encontramos hipotonia, hipotrofia, arreflexia e discreto déficit em face, na avaliação inicial. Não encontramos deformidades de coluna vertebral, mas sim retrações miotendíneas, que levaram a flexão dos joelhos e das articulações coxo-femorais e a pés equino-varos. Constatamos, também, palato ogival no caso 20, estrabismo convergente nos dois casos (casos 20 e 23), atrofia de papilas ópticas (caso 23) e nistagmo de não fixação (casos 20 e 23).

Na avaliação final, encontramos modificações no exame clínico que estiveram relacionadas especialmente a acentuação das deformidades da coluna vertebral existentes (casos 1, 4, 8 e 9) ou acréscimos significativos de outras deformidades (casos 2, 3, 5, 8 e 14).

Em cinco casos, 18,5% da casuística, as modificações no exame neurológico obrigaram a reavaliação da classificação quanto ao tipo físico. Em dois casos (casos 1 e 15), houve acentuação da hipotrofia muscular que aliada ao crescimento das crianças e ao aparecimento de equinismo dos pés, levou-nos a reconsiderá-las do tipo atônico para o tipo longilíneo. Em dois pacientes (casos 13 e 19) o desenvolvimento de intensas retrações miotendíneas e em outro (caso 10) a acentuação significativa das mesmas, levou-nos

a considerá-los, na avaliação final, tipo atônico-esclerótico, quando anteriormente haviam sido classificados como tipo atônico.

As retrações miotendíneas foram observadas frequentemente nos pacientes. Aqueles que se submeteram a cirurgias corretivas, tiveram reaparecimento das posturas anormais. Porém, no caso 2, em relação ao torcicolo e no caso 6, em relação aos pés equino-varos, as correções foram definitivas.

Observamos nos casos 20 e 23 que os reflexos osteotendinosos inicialmente abolidos, passaram a presentes em membros inferiores, mas sem modificação dos mesmos em membros superiores.

A avaliação oftalmológica no caso 20 diagnosticou alta miopia (-9 e -9,5 dioptrias) e discreta opacidade ântero-central do cristalino; no caso 23, miopia de -6,5 dioptrias bilateralmente. No caso 10, a hipótese de glaucoma foi afastada, mas houve confirmação de microcórnea.

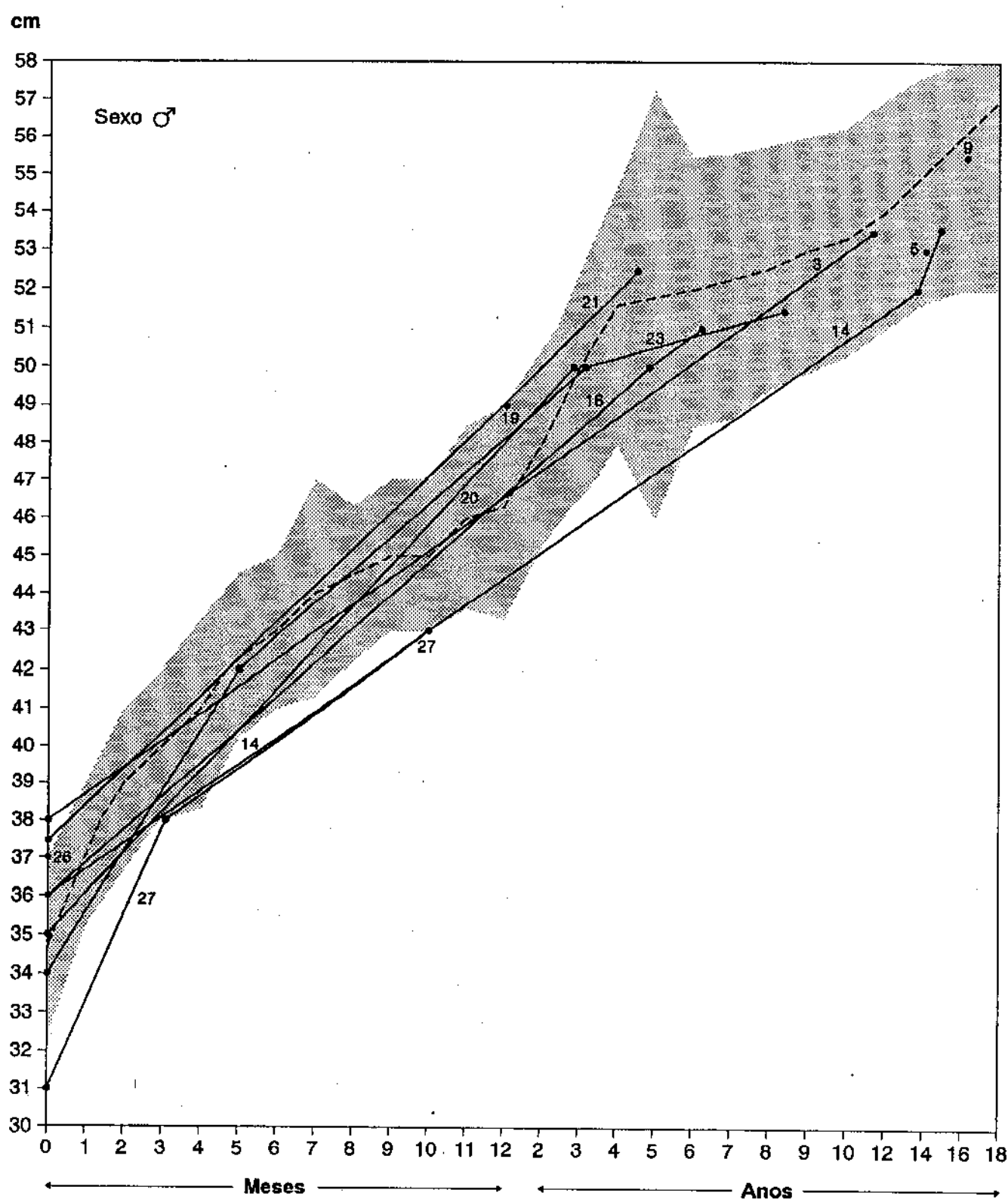
A avaliação mental qualitativa sugeriu normalidade em 21 casos (77,7%) e retardo mental em seis (casos 10, 12, 20, 23, 25 e 26) (22,2%). Em duas pacientes (casos 10 e 12), nas quais a anamnese sugeriu retardo mental, houve confirmação da impressão diagnóstica através de testes WISC e Colúmbia que concluíram por retardo mental moderado em ambas. No caso 25 a avaliação por WISC (verbal e execução) concluiu por retardo moderado. Outros dois pacientes (casos 20 e 23) apresentaram retardo mental severo, sendo incapazes de qualquer linguagem verbal. No caso 26, o retardo mental foi considerado leve. Uma paciente (caso 7) não pôde ser avaliada definitivamente no aspecto em questão, por ter

falecido aos seis meses de idade. Em outras três (casos 19, 22 e 27) a idade inferior a três anos, também impediu uma avaliação definitiva.

Em 12 pacientes do sexo feminino, obtivemos 21 medidas de perímetro cefálico (Gráfico II) sendo quatro valores referentes a dados de nascimento (casos 1, 6, 7 e 13) e 17 valores obtidos de medidas em consultas no HC/UNICAMP. Dessas, apenas dois dados estavam acima da média, enquanto outros 13 estavam abaixo, mas todos dentro dos limites normais.

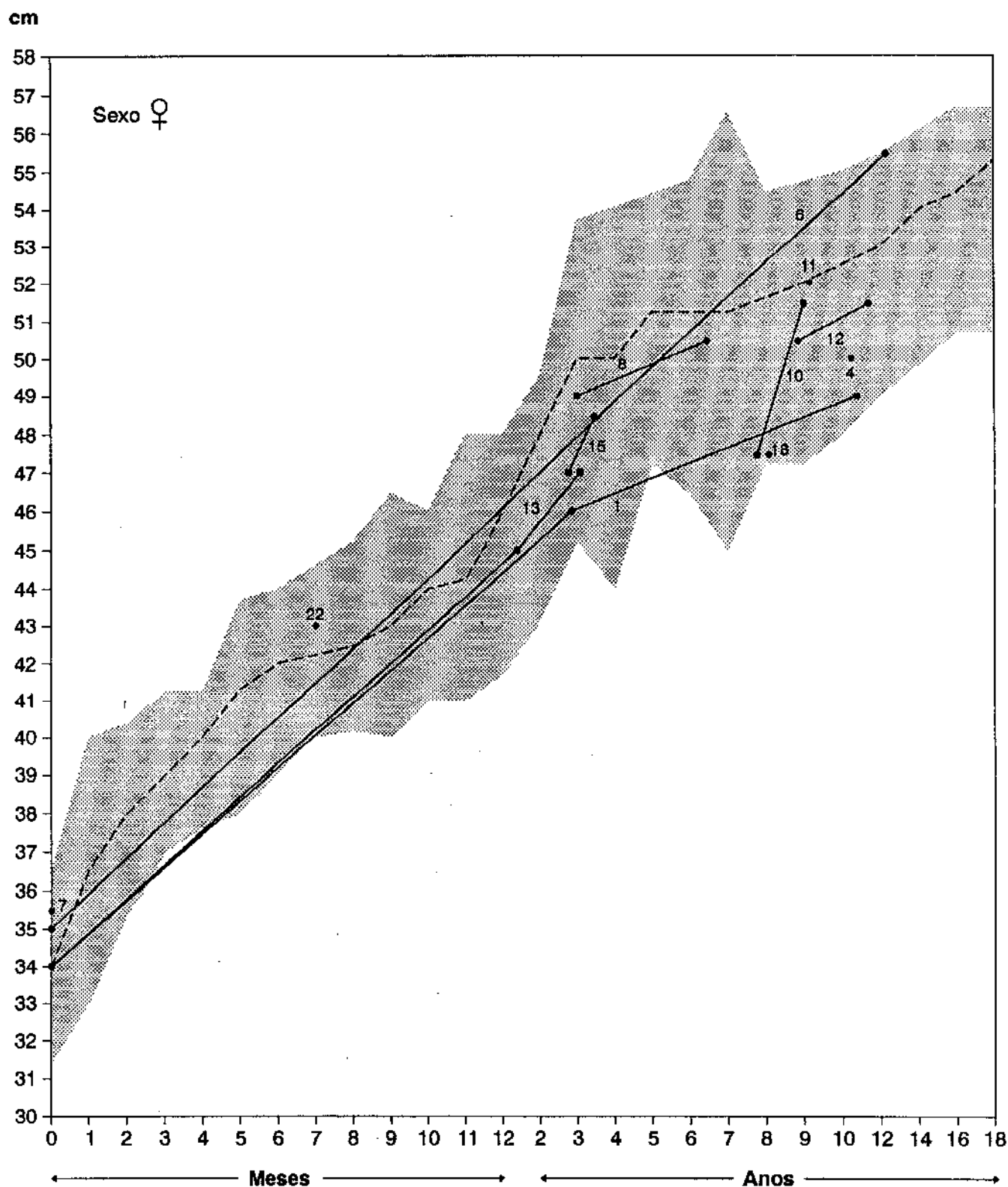
Em 12 pacientes do sexo masculino, obtivemos 23 medidas de perímetro cefálico (Gráfico III) sendo oito valores ao nascimento (casos 3, 14, 16, 20, 21, 23, 26 e 27), dos quais um (caso 27) mensurado no HC/UNICAMP. Os valores concordavam com a normalidade, incluindo os do caso 27, que era criança nascida pré-termo. As exceções foram os casos 3 e 21, nas medidas obtidas na maternidade, tendo havido normalização posterior. Entretanto, observamos uma tendência a valores de perímetro cefálico abaixo da média.

Gráfico II: Medidas de perímetro craniano em pacientes com DMC, do sexo masculino.



Adaptado das tabelas de perímetros cranianos com regiões de tolerância, baseadas em: 0 a 1 ano, Diamant, 1967; de 1 a 2 anos e de 8 a 10 anos, Marcondes & col., 1971; de 3 a 7 anos, Diamant & Rodrigues, 1976, e de 12 anos em diante, Neillhaus, 1968 (Departamento de Neurologia, FCM/Unicamp).

Gráfico III: Medidas de perímetro craniano em pacientes com DMC, do sexo feminino.



Adaptado das tabelas de perímetros cranianos com regiões de tolerância, baseadas em: 0 a 1 ano, Diamant, 1967; de 1 a 2 anos e de 8 a 10 anos, Marcondes & col., 1971; de 3 a 7 anos, Diamant & Rodrigues, 1976, e de 12 anos em diante, Nellhaus, 1968 (Departamento de Neurologia, FCM/Unicamp).

5.4. EXAMES COMPLEMENTARES ESPECÍFICOS

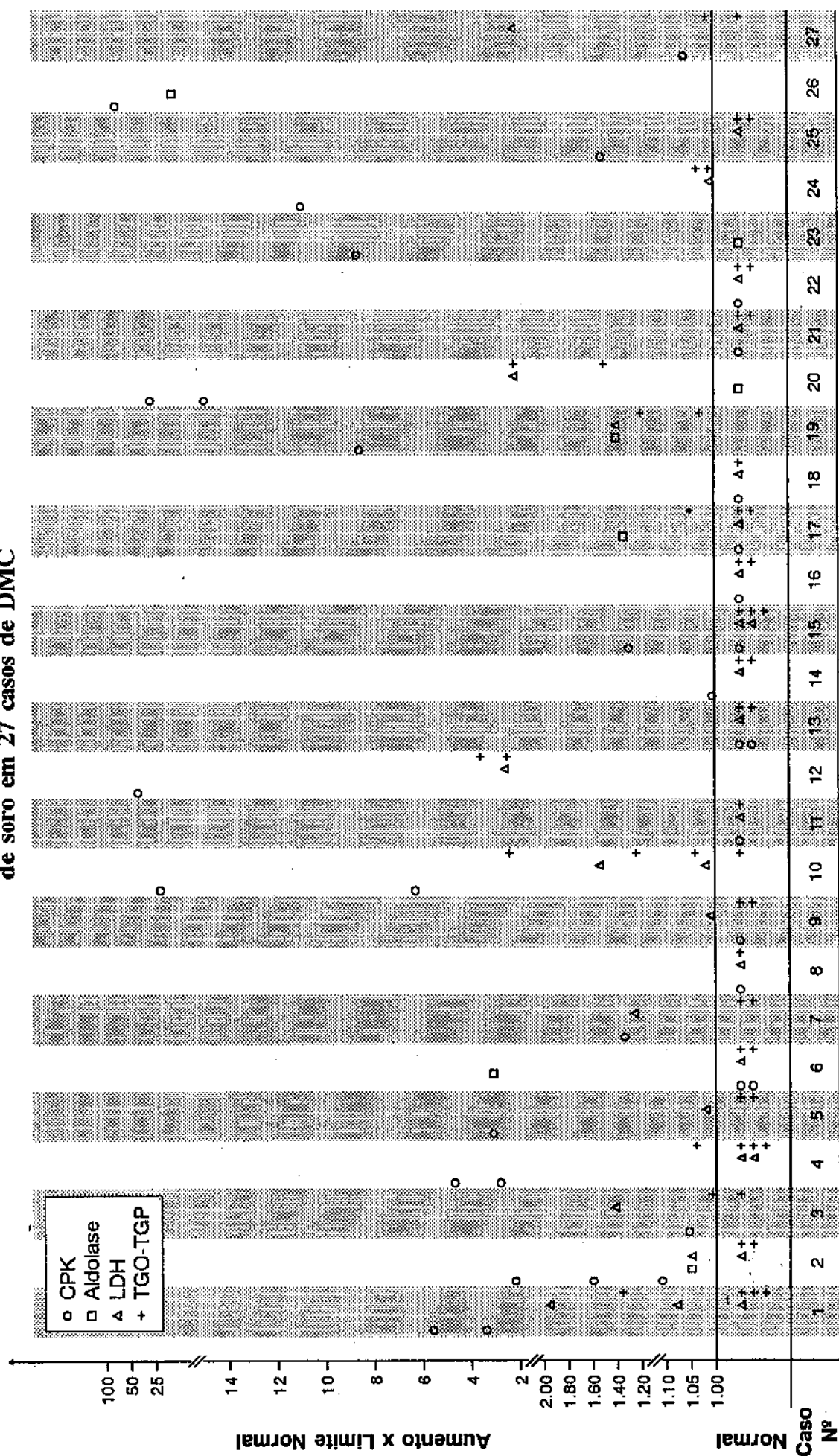
5.4.1. Enzimas Musculares

A análise das enzimas musculares mostrou anormalidades, em pelo menos uma delas, em 74% da casuística, equivalente a 20 casos. Em sete casos (casos 8, 11, 13, 16, 18, 21 e 22) ou 25,9% os valores encontrados em exames de todas as amostras de soro foram normais.

Observamos que dos 20 casos com níveis de atividade enzimática elevados, 19 (70,3%) eram de CPK ou ALD. Foram encontradas taxas de até duas vezes o limite normal em amostras séricas de sete casos; entre dois a 10 vezes o normal em sete casos. Valor acima de 10 vezes o limite normal de CPK foi observado em cinco casos. Desses, duas crianças eram de sexo feminino (casos 10 e 12) uma tinha S.MOC, e outra DMC com comprometimento do SNC expresso por retardo mental. De três pacientes do sexo masculino (casos 20, 24 e 26), um tinha DMC e afecção óculo-cerebral (casos 20), um apresentava DMC sem comprometimento do SNC (caso 24), e outro (caso 26) DMC com comprometimento cerebral.

Os dados sobre as enzimas musculares da casuística encontram-se no Gráfico IV.

Gráfico IV: Valores da atividade enzimática (CPK, ALD, LDH, TGO, TGP) em amostras de soro em 27 casos de DMC



5.4.2. Eletroneuromiograma

Dos vinte e sete pacientes da casuística, três (casos 7, 11 e 22) não se submeteram ao ENMG. Nos casos 11 e 22 o período de acompanhamento no HC/UNICAMP foi restrito, limitando a avaliação complementar. No caso 7, o óbito aos seis meses foi o fator limitante.

Em 16 pacientes (casos 1, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 23, 24, 25 e 26) o exame foi realizado em seus aspectos eletroneurográficos e eletromiográficos, sendo as velocidades de condução nervosa dadas como normais para a idade e condições de temperatura no momento do exame, em todos os casos. O EMG permitiu diagnosticar processo miopático, pelo registro de potenciais de ação polifásicos, de curta duração, baixas amplitudes e pela detecção de atividade interferencial paradoxal ao esforço voluntário máximo.

Em oito pacientes (casos 2, 3, 8, 15, 17, 18, 19 e 27) a avaliação esteve limitada ao EMG, com resultado de processo miopático em todos. Em nenhum caso foram observadas descargas de alta frequência.

5.4.3. Biópsia Muscular

Vinte e seis pacientes foram submetidos à biópsia do músculo bíceps braquial. Os aspectos morfológicos fundamentais para o diagnóstico de distrofia muscular estão apresentados na Tabela V.

5.4.3.1. Colorações de rotina e histoquímica

O resultado da biópsia muscular foi o de miopatia primária, compatível com distrofia muscular, em diferentes graus de severidade, (Tabela V). Esse resultado era requisito para inclusão do caso na pesquisa, de acordo com os critérios de inclusão (4.1.1.) e os critérios de diagnóstico da DMC (4.1.3.). Em vinte e seis biópsias tínhamos lâminas coradas pela H & E e em todas, menos cinco (casos 1 a 5), havia material corado também pelo TRI.

A avaliação global da biópsia mostrou comprometimento muscular em grau leve em dois casos [Figura 1, caso 7] moderado em 15 casos [Figura 2, caso 23] e grau severo de comprometimento muscular em nove casos [Figura 3, caso 18 e Figura 4, caso 24]. Para essa avaliação semiquantitativa adotamos como critério o grau de fibrose do endimísio e perimísio, presença de adipócitos maduros no músculo, centralização nuclear e variação do diâmetro

das fibras musculares.

A variação do diâmetro de fibras permitiu observar fibras atroficas e hipertróficas em disposição aleatória num mesmo fascículo. Havia tendência das fibras musculares à forma arredondada, especialmente nos casos de moderada e severa proliferação conjuntiva. As miofibras hipertróficas eram, em geral, menos numerosas, podendo apresentar fendilamentos que eram pouco frequentes. Fibras hipercontraídas foram observadas, pouco frequentemente, em quatro casos. Centralização nuclear pôde ser observada em todas as biópsias, em número acima do normal, mas nunca superior a 10% das fibras musculares.

Tabela V : Aspectos morfológicos observados no músculo bíceps braquial, nas colorações pela Hematoxilina e Eosina e Gomori modificado. Análise semi-quantitativa de 26 casos.

Caso Nº	Grau		Fibrose do		Adipocitos	Variação do diâmetro de fibras	Núcleos centrais	Fibras Necróticas	Fibras hiper-contráteis	Fendilhamento	Fagocitose	Regeneração	Infiltrado Inflamatório
	Leve	Moderado	Severo	Periférico	Endomísio								
1		•		++	+	+++	+	+	0	+	0	+	0
2		•		++	++	+++	+	0	0	+	0	+	+
3		•		++	++	++	+	0	0	0	0	0	0
4			•	++	++	+++	+	+	0	+	+	+	+
5		•		++	++	++	+	0	0	0	0	0	0
6		•		++	++	+++	+	+	+	+	0	+	+
7	•			++	+	+	+	0	+	0	0	0	0
8		•		++	+	++	+	0	0	0	0	0	0
9			•	++	++	+++	+	+	0	+	0	+	0
10			•	+++	+++	+++	+	0	0	0	0	0	0
11			•	+++	+++	+++	+	0	0	0	0	+	0
12			•	+++	+++	+++	+	0	0	0	0	+	0
13		•		++	++	++	+	0	0	+	0	0	0
14	•			+	+	+	+	0	0	+	0	0	0
15		•		++	+	+++	+	0	0	+	0	+	0
16		•		++	++	++	+	0	0	+	0	0	0
17			•	+++	+++	+++	+	+	0	+	0	0	0
18			•	++	++	+++	+	0	0	+	++	++	0
19			•	+++	+++	++	+	0	+	0	+	+	0
20		•		+++	+	++	+	0	+	0	++	++	+
21		•		++	+	++	+	0	0	+	0	0	+
22		•		++	++	++	+	0	0	0	0	0	0
23		•		++	++	+++	+	0	0	+	0	+	0
24			•	++	++	+++	+	0	0	+	0	0	0
25		•		+	+	++	+	0	0	+	0	0	0
26		•		++	++	++	+	0	0	+	0	+	0

Legenda: 0 ausente + pouco frequente
++ moderada frequência +++ muito frequente

Necrose de um pequeno número de fibras musculares foi encontrada em cinco casos e fagocitose de fibras em quatro casos. Reação inflamatória foi raramente observada em cinco casos na forma de células inflamatórias redondas, isoladas no endomísio (caso 21), focos discretos de infiltrado linfocitário no endomísio e perimísio (caso 20) e infiltrado inflamatório difuso e discreto (casos 2, 4 e 6).

Regeneração de fibras musculares, traduzindo-se por basofilia, foi pouco frequente em 11 casos e de moderada frequência nos casos 18 e 20.

Fibras em redemoinhos, representando desorientação do padrão longitudinal das miofibrilas estiveram presentes nos casos 4, 14 e 19 [Figura 8, caso 19]. Ocasionais fibras musculares com vacúolos puderam ser observadas no caso 4 [Figura 9].

A reação para ATPase pré incubada em pHs 9,4 e 4,6 foi realizada em todos os casos, à exceção de cinco (casos 1, 2, 3, 4 e 5), sendo essencial para observação das características e distribuição dos dois tipos principais de fibras musculares. Encontramos em 52,3% das biópsias examinadas a distribuição aleatória das fibras dos tipos I e II, sem predomínio de uma delas [Figura 10, caso 7].

Em 10 casos (casos 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22 e 23) ou 47,6% das biópsias houve predomínio de um tipo de fibra, sendo que em sete casos, de fibras tipo I (casos 13, 14, 15, 16, 17, 21 e 22) e em três (casos 18, 20 e 23), o predomínio foi das fibras tipo II [Figura 12, caso 23]. Nos casos 14, 16 e 21 foi possível documentar o predomínio quase absoluto das fibras tipo I

[Figura 11, caso 21]. Em nenhum caso observamos atrofia ou hipertrofia seletiva de fibras musculares de um determinado tipo, excluindo-se igualmente a presença de grupamento de tipos de fibras, à semelhança das atrofias neurogênicas.

Em 20 casos os cortes foram submetidos à reação para NADH-TR, sendo exceções os casos 1 a 5 e 9. O aspecto "comido de traça" ficou evidente em dois casos (casos 21 e 22); discreta irregularidade na distribuição da enzima em 14 casos (6, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25 e 26) e normalidade em quatro casos (casos 7, 8, 11 e 12).

A reação do PAS foi realizada em 18 casos, sendo exceções os casos 1 a 5, 9, 16 e 19. A observação de normalidade foi a regra, entretanto, em quatro casos (casos 6, 18, 20 e 24) encontrou-se acentuação da reação para glicogênio em algumas fibras, interpretadas como fibras em regeneração.

A técnica para a enzima SDH em quatro casos (casos 16, 17, 21 e 22) revelou discreta irregularidade na distribuição da enzima no sarcoplasma intermiofibrilar.

A coloração pelo ORD foi realizada em 19 casos, não o sendo nos casos de 1 a 5, 9 e 16. Ficou patente a presença de lípidos apenas fora das fibras musculares, correspondendo a adipócitos maduros já comentados nas colorações H & E e TRI.

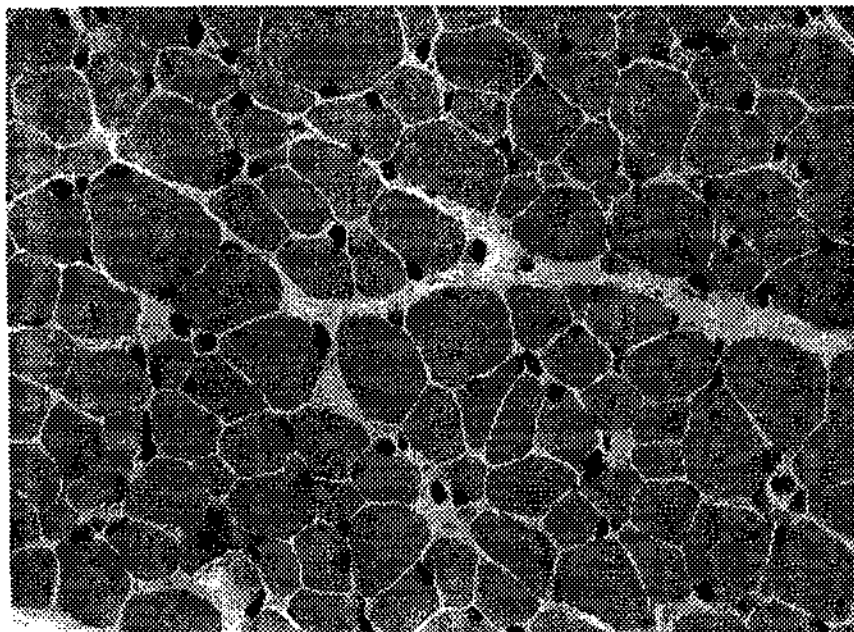


Figura 1 - Caso 7. Distrofia Muscular, alterações de grau leve. Variação do diâmetro de fibras musculares e discreta fibrose do perímio e do endomísio. H & E, X 300.

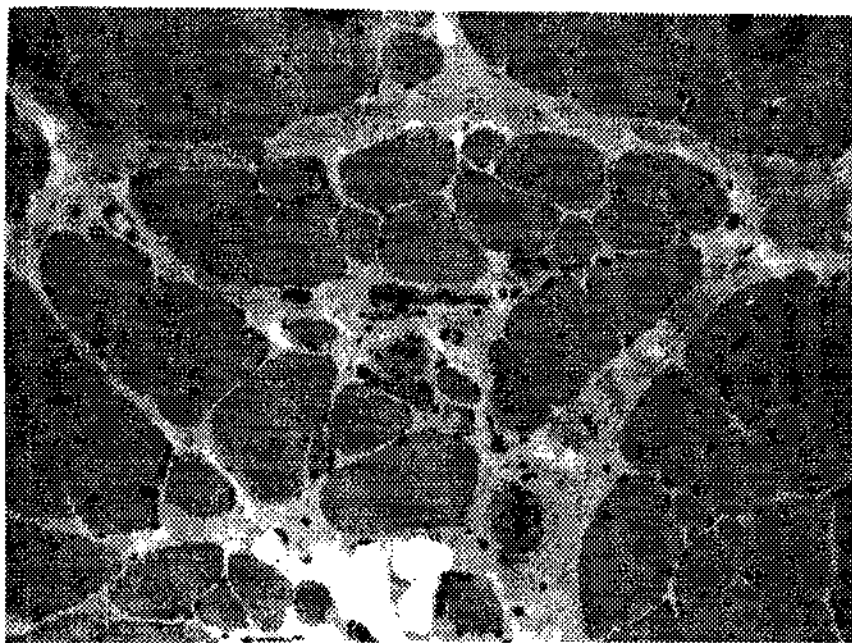


Figura 2 - Caso 23. Distrofia Muscular, alterações de grau moderado. Variação do diâmetro de miofibras, centralização nuclear, fibrose e adipócitos no interstício. H & E, X 150.

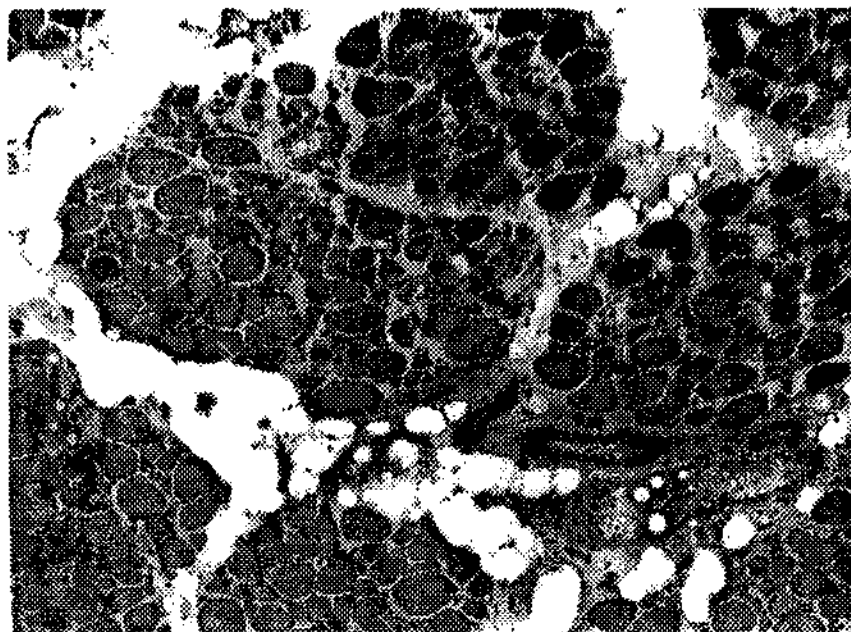


Figura 3 - Caso 18. Distrofia Muscular, alterações severas. H & E, X 75.

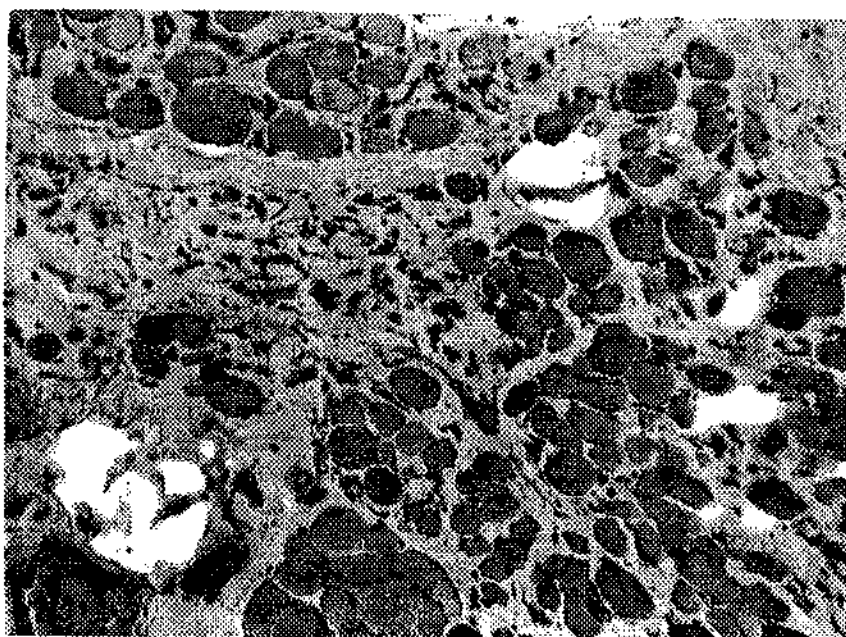


Figura 4 - Caso 24. Distrofia Muscular, alterações severas. Intensa fibrose, miofibras arredondadas e com variação de diâmetro. H & E, X 120.



Figura 5 - Caso 4. Mionecrose e fagocitose, leve infiltrado Inflamatório. H & E, X 300.

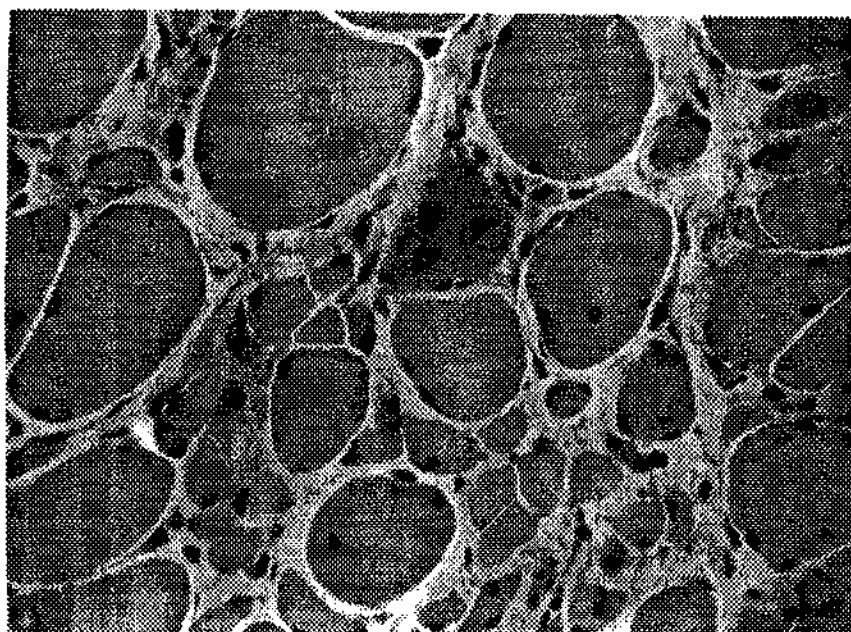


Figura 6 - Caso 18. Variação do diâmetro de miofibras, núcleos centrais, fibra hipertrófica fendilhada; miofibras basófila com núcleos proeminentes (regeneração). H & E, X 300.

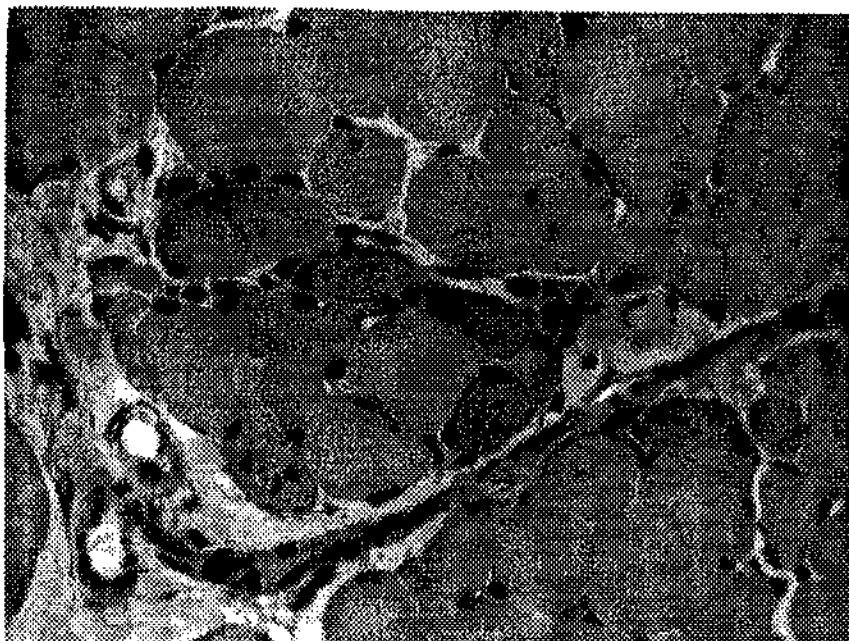


Figura 7 - Caso 20. Fibras musculares de menor diâmetro e basófilas, expressando regeneração. H & E, X 300.

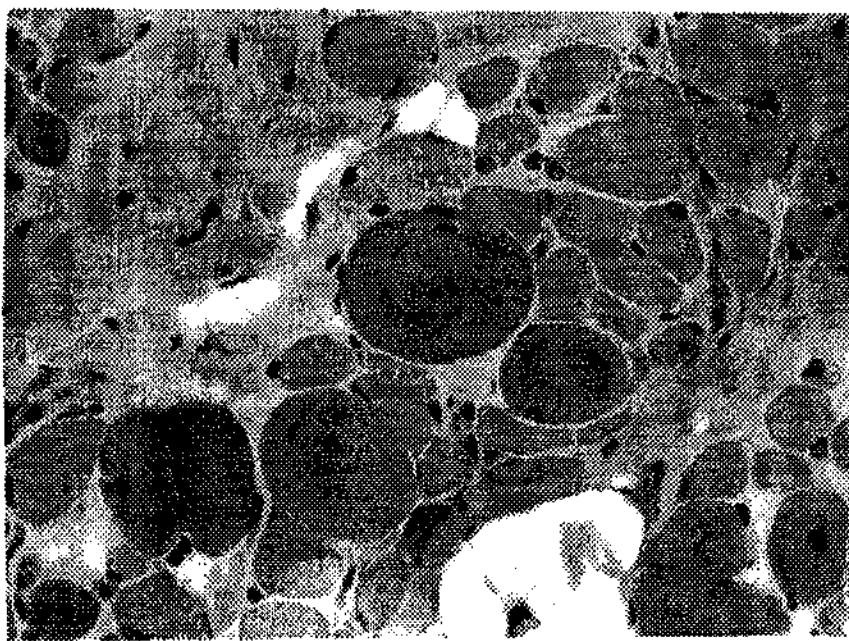


Figura 8 - Caso 19. Fibras musculares em redemoinho. H & E, X 300.

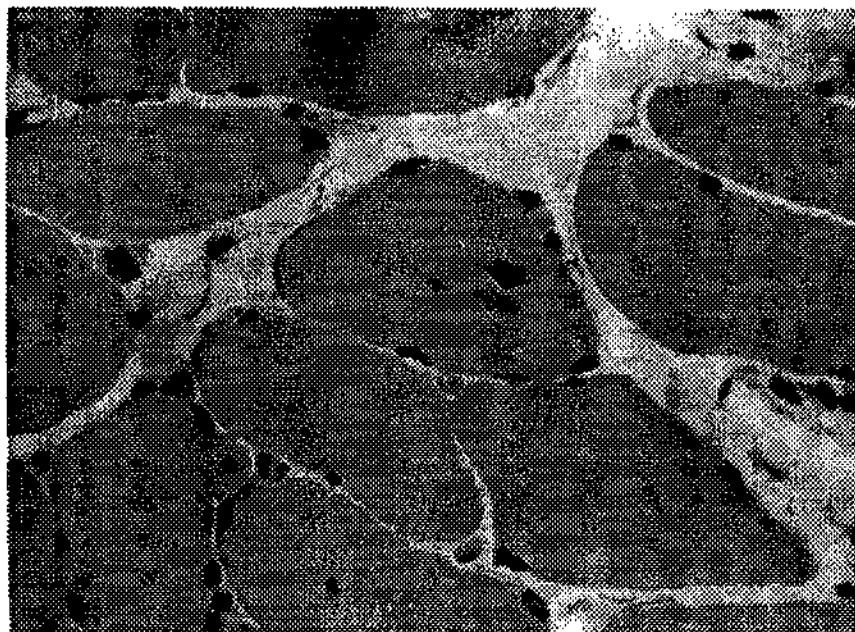


Figura 9 - Caso 4. Vacúolo autofágico (seta) em uma fibras muscular. H & E, X 300.

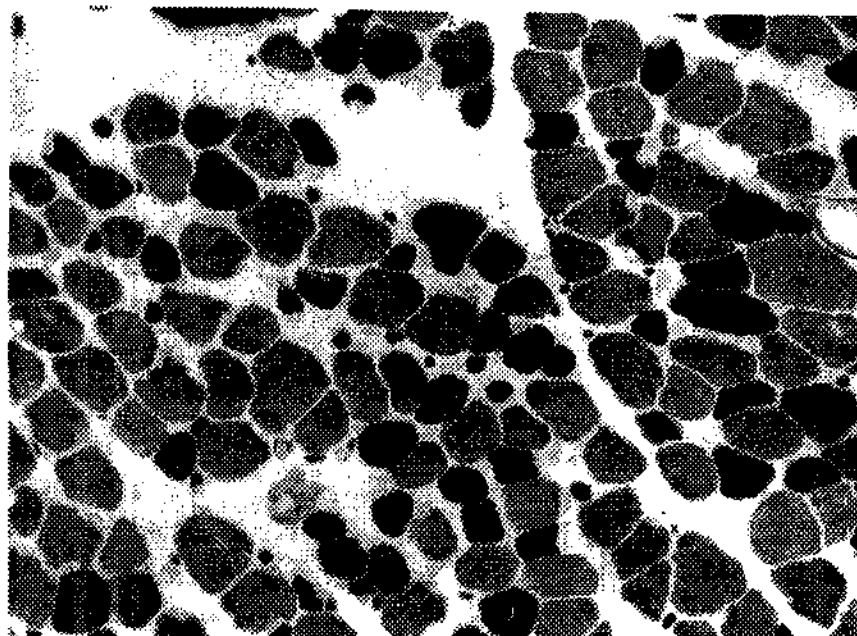


Figura 10 - Caso 7. Variação do diâmetro de fibras. Notar que fibras dos tipos I e II são anormais. ATPase pH 9,4 X 300.

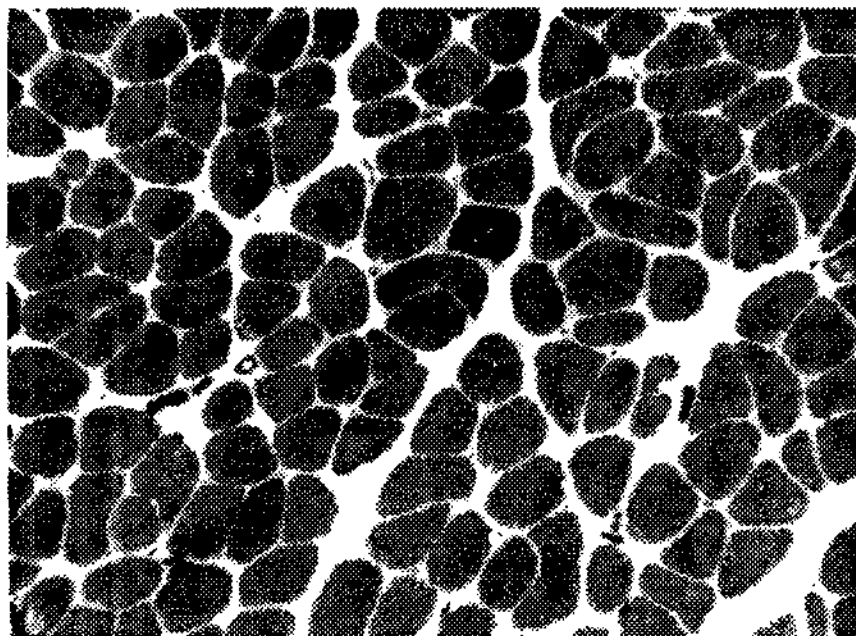


Figura 11 - Caso 21. Predomínio quase absoluto de fibras tipo I (única fibra tipo II, escura, presente). ATPase pH 9,4 X 120.

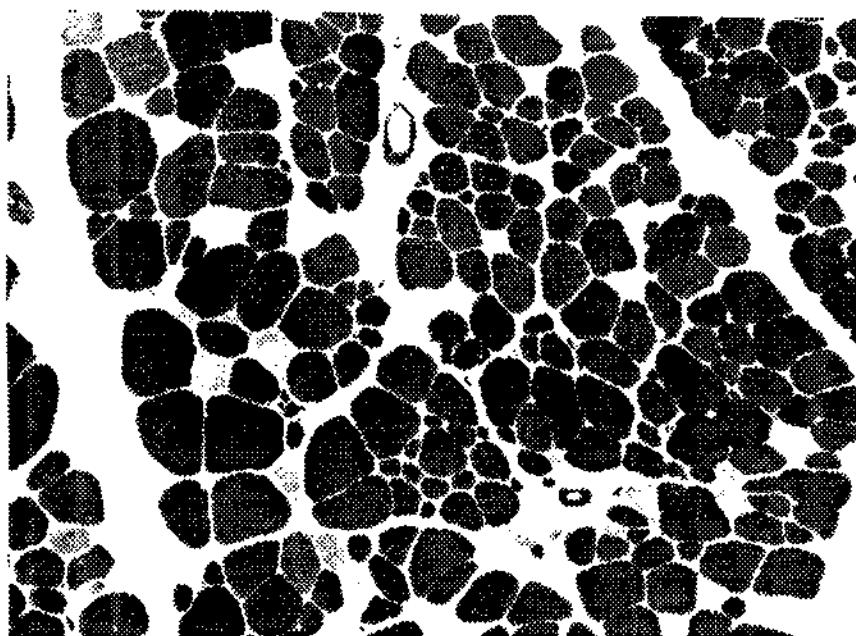


Figura 12 - Caso 23. Predomínio de fibras tipos II. ATPase pH 9,4 X 100.

5.4.3.2. Microscopia Eletrônica

Dos vinte e seis casos com biópsia muscular, exceto o caso 2, todos tiveram cortes longitudinais e transversais examinados em microscopia eletrônica e revelaram anormalidades detalhadas abaixo.

O aumento do número de fibras colágenas entre as fibras musculares pode ser observado em todos os casos, em graus variados [Figura 13, caso 5 e Figura 14, caso 17]. Nos casos com maior quantidade de colágeno, encontraram-se, com frequência, fibroblastos mostrando proeminente retículo endoplasmático rugoso e as fibras musculares tendiam a formas arredondadas. A variação de diâmetro das fibras musculares, por vezes, era intensa, observando-se fibras muito pequenas [Figura 15, caso 5 e Figura 16, caso 7].

Alterações patológicas ultra-estruturais das miofibrilas foram constantes e consistiram em desalinhamento dos sarcômeros [Figura 17, caso 21]; variação na largura das miofibrilas [Figura 18, caso 25]; atrofia ou perda de miofibrilas [Figura 19, caso 3]; lesões em delta, nas quais a anormalidade da membrana celular se associa à contratura focal de miofilamentos [Figura 20, caso 13] e desestruturação focal dos miofilamentos ("core") [Figura 21 e Figura 22, caso 23].

Células musculares em fagocitose [Figura 23, caso 24] ou com características regenerativas [Figura 24, caso 18] foram observadas ocasionalmente. Células satélites, encontradas com

facilidade, tinham retículo endoplasmático rugoso exuberante [Figura 25, caso 6].

A ultramicroscopia permitiu melhor avaliar as fibras diminutas. Observamos fibras musculares diminutas em várias biópsias [Figura 26, caso 4; Figuras 27 e 28, caso 24; Figura 29, caso 16 e Figura 30, caso 11], algumas com núcleo e nucléolo proeminentes, com pouco material miofibrilar, mas abundante retículo endoplasmático rugoso e triades [Figuras 27 e 28, caso 24 e Figura 29, caso 16]. Outras fibras, embora pequenas, mostraram características morfológicas essencialmente normais [Figura 30, caso 11], como miofibrilas bem estruturadas, com sarcômeros alinhados e núcleos periféricos.

Esporadicamente, foram observados corpos citoplasmáticos [Figura 32, caso 17], corpos filamentosos [Figura 32, caso 4], vacúolos autofágicos [Figura 33, caso 4], corpúsculos nemalínicos [Figura 34, caso 19], fibra em anel [Figura 35, caso 5] e espessamento da membrana basal de capilares [Figura 36, caso 23].

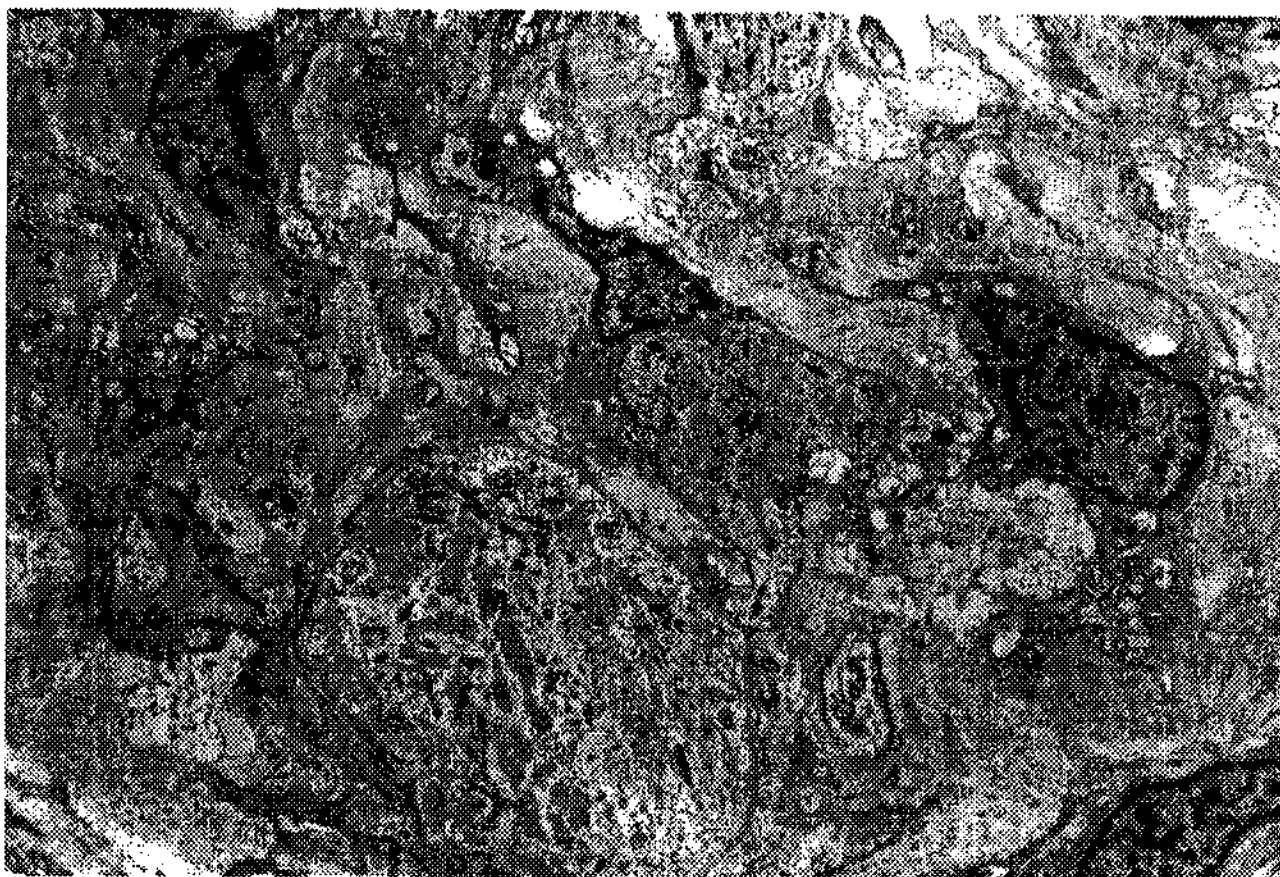


Figura 13 - Caso 5. Fibras musculares (M) pequenas e estruturalmente anormais em meio a tecido conjuntivo exuberante com vários fibroblastos (F) X 5.000

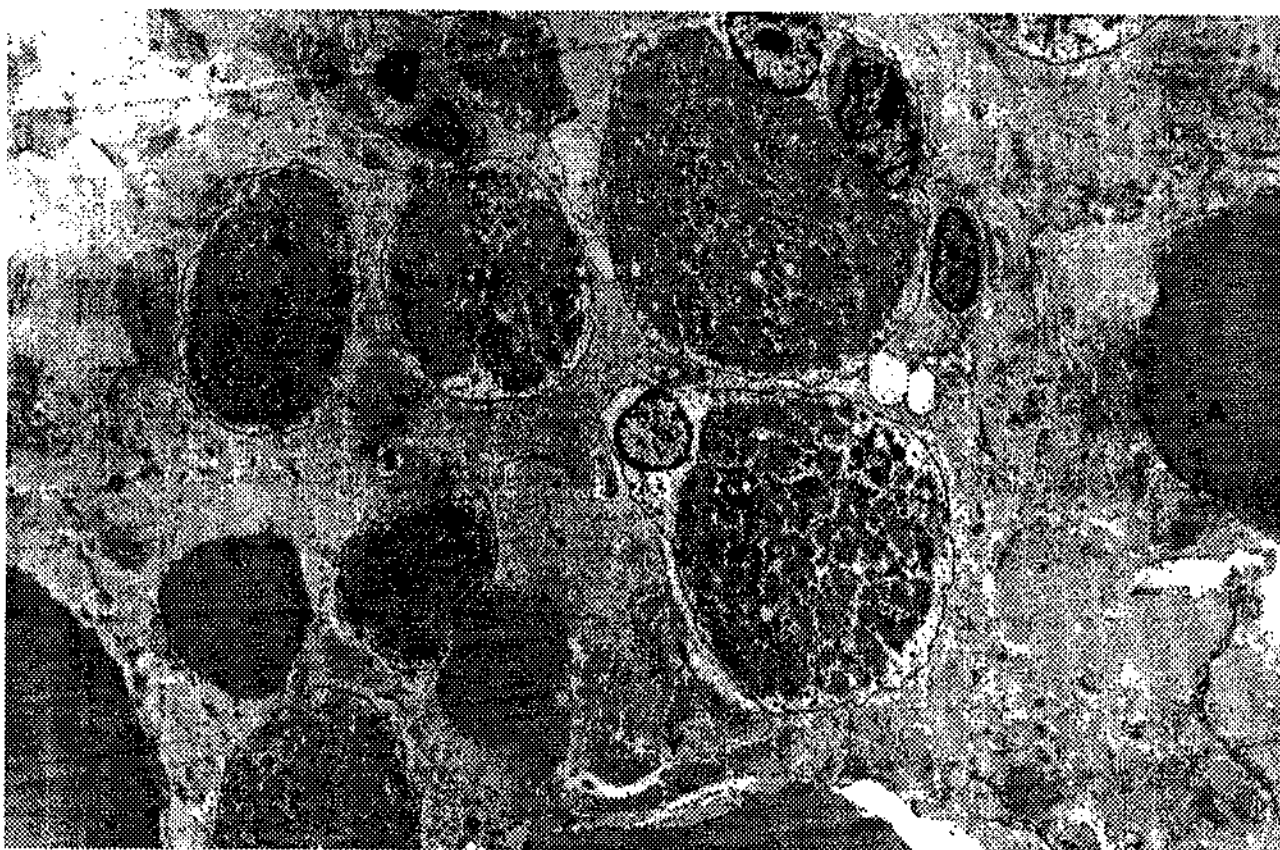


Figura 14 - Caso 17. Fibras musculares (M) pequenas e arredondadas. Tecido conjuntivo e adipócitos (A) X 2.500

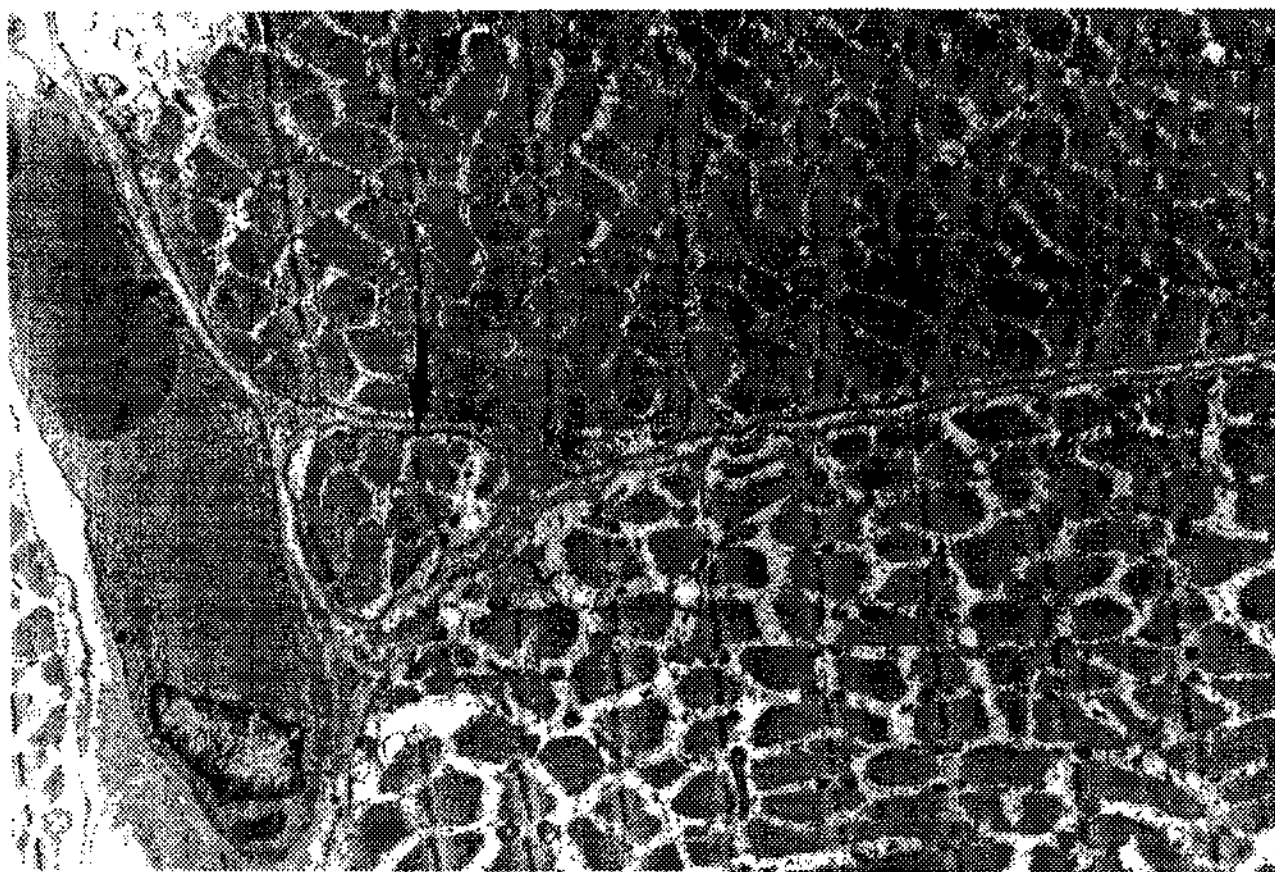


Figura 15 - Caso 5. Variação do diâmetro de fibras musculares. Notar fibra diminuta (seta) com conservação dos elementos contráteis. X 5.000

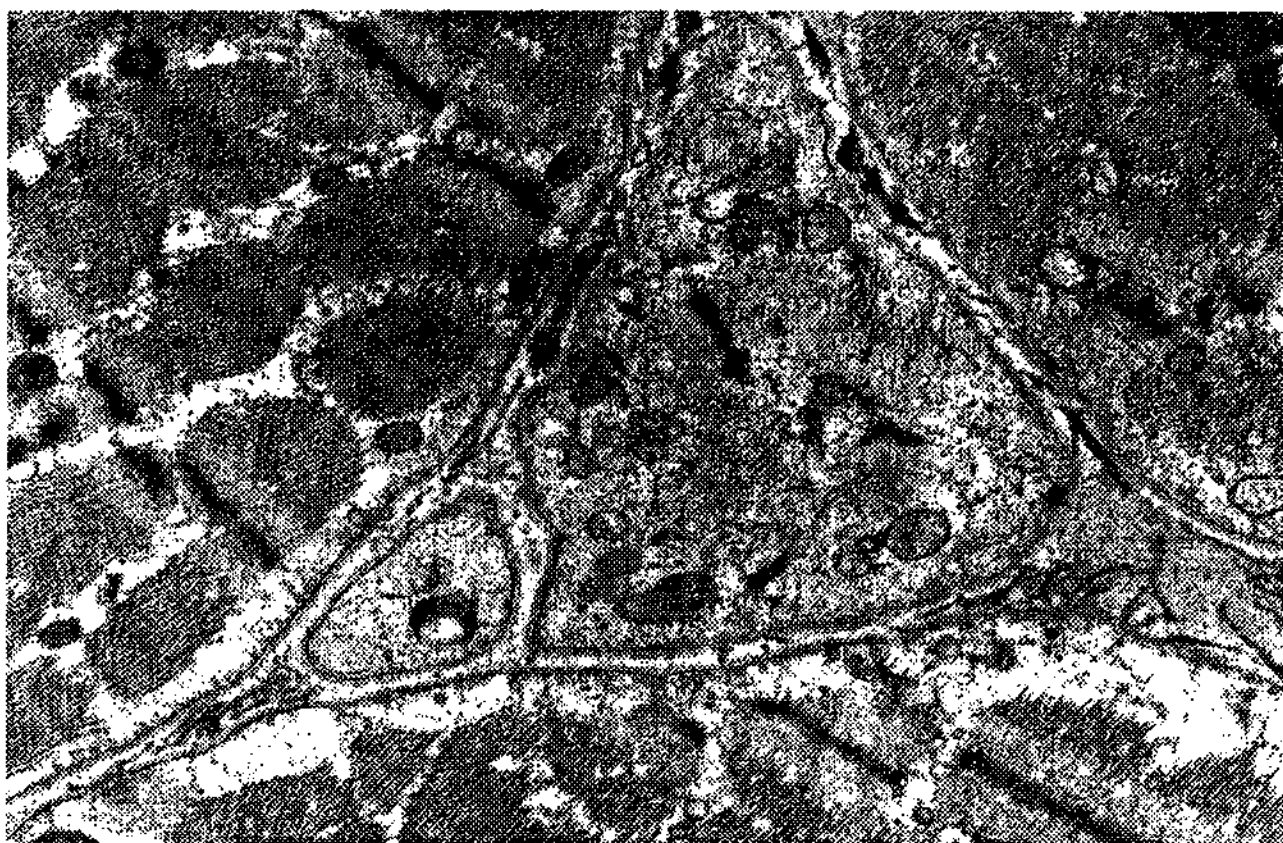


Figura 16 - Caso 7. Variação do diâmetro de fibras musculares. Fibras pequenas com miofibrilas escasas e mal organizadas. X 20.000

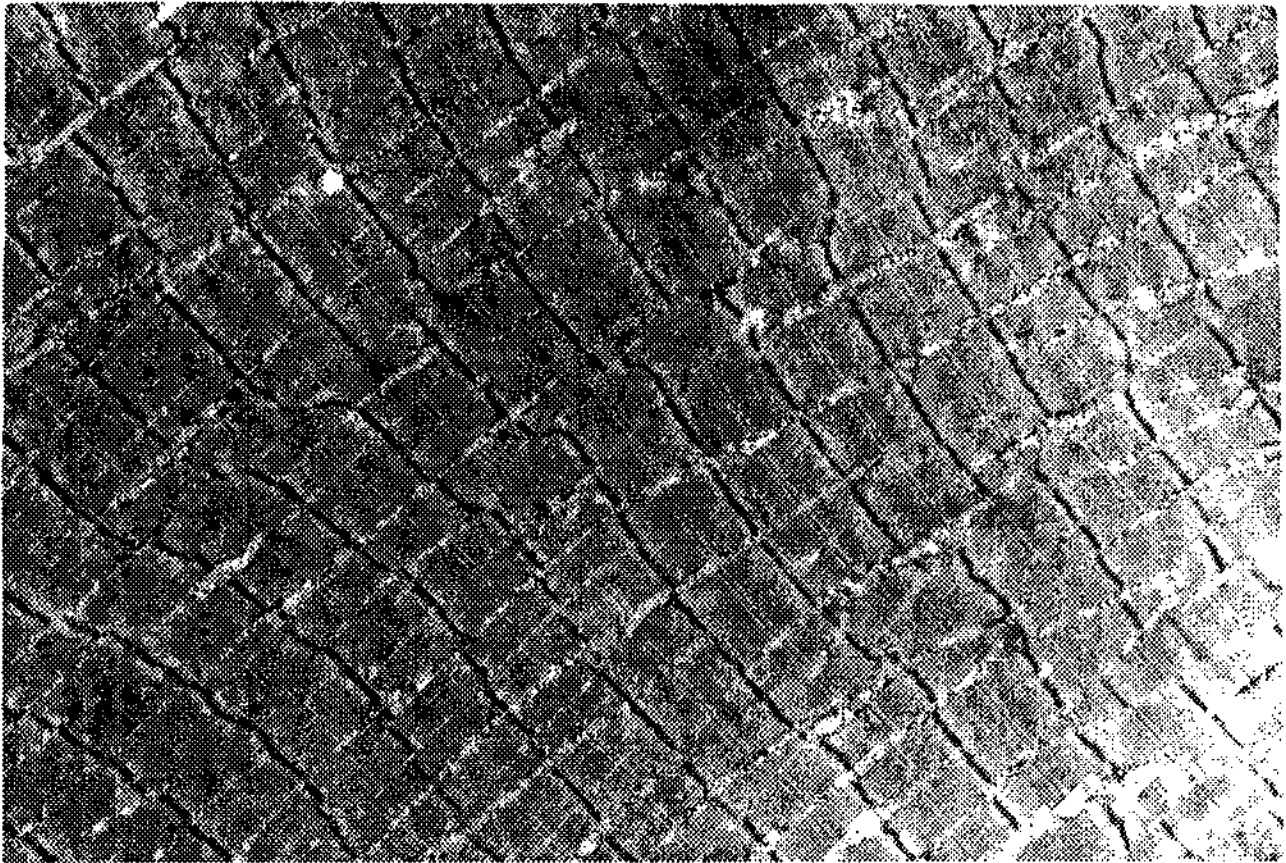


Figura 17 - Caso 21. Fibra muscular em corte longitudinal, com desalinhamento dos sarcômeros. X 8.000

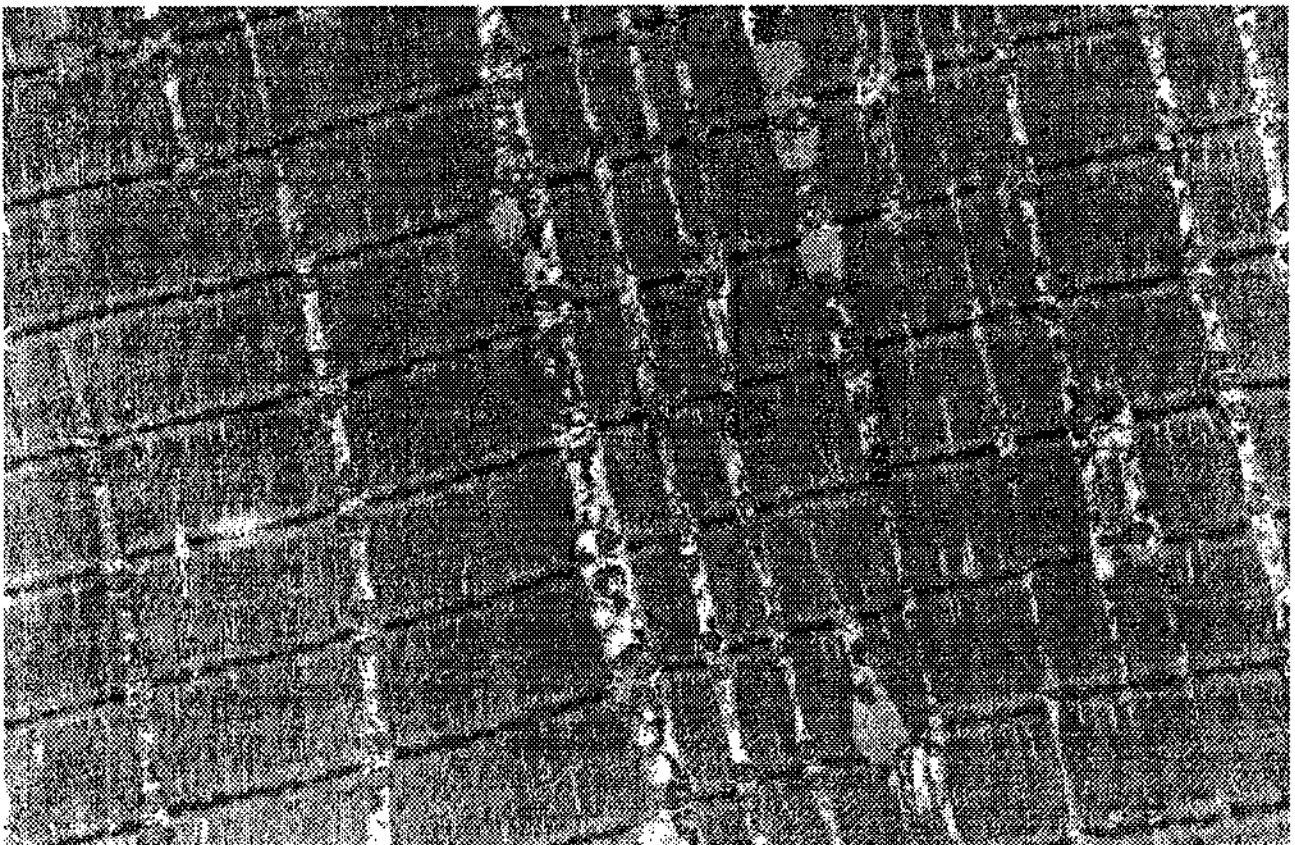


Figura 18 - Caso 25. Fibra muscular em corte longitudinal, com variação na largura das miofibrilas. X 10.000

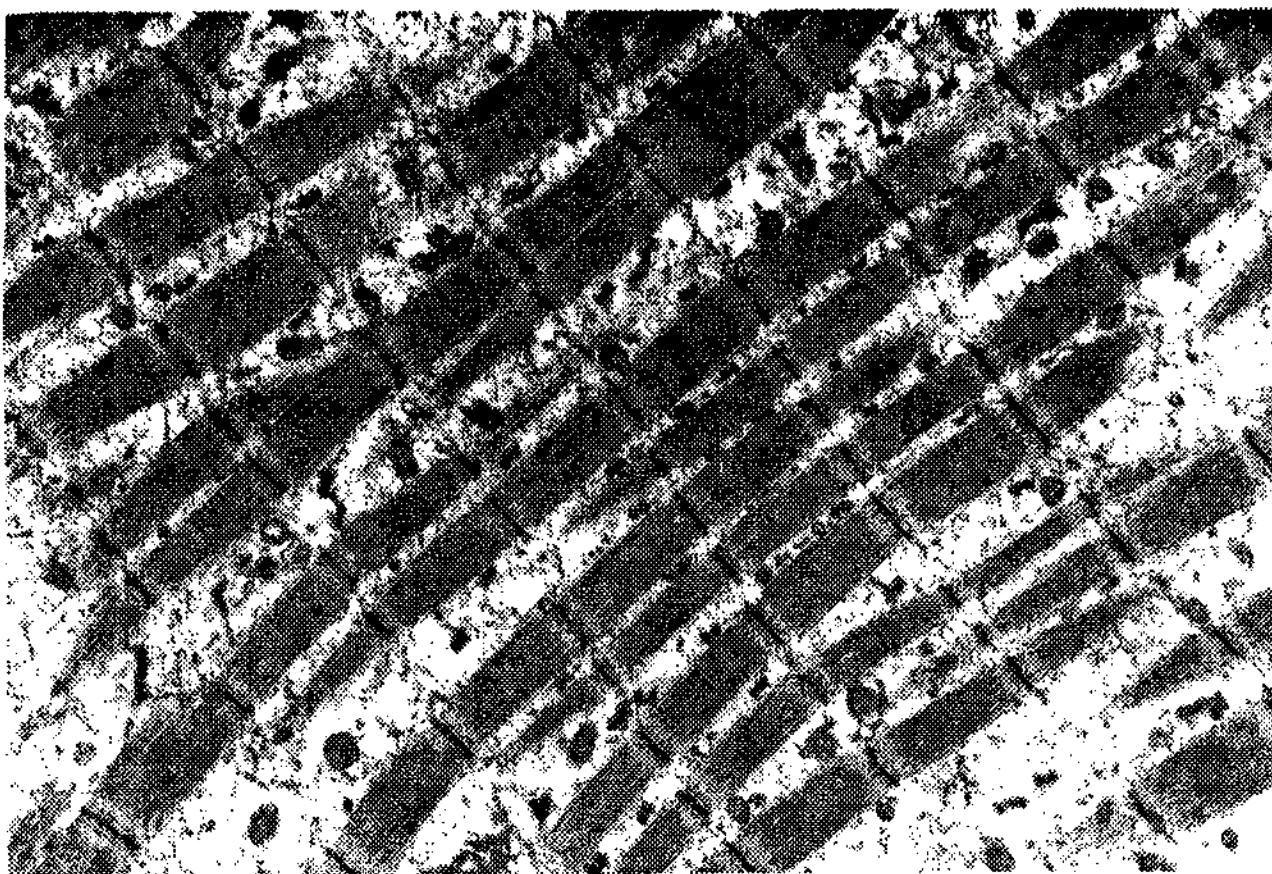


Figura 19 - Caso 3. Fibra muscular em corte longitudinal, com atrofia e perda de miofibrilas. X 12.600



Figura 20 - Caso 13. Hipercontração localizada das miofibrilas. Lesão em delta (seta). X 5.000

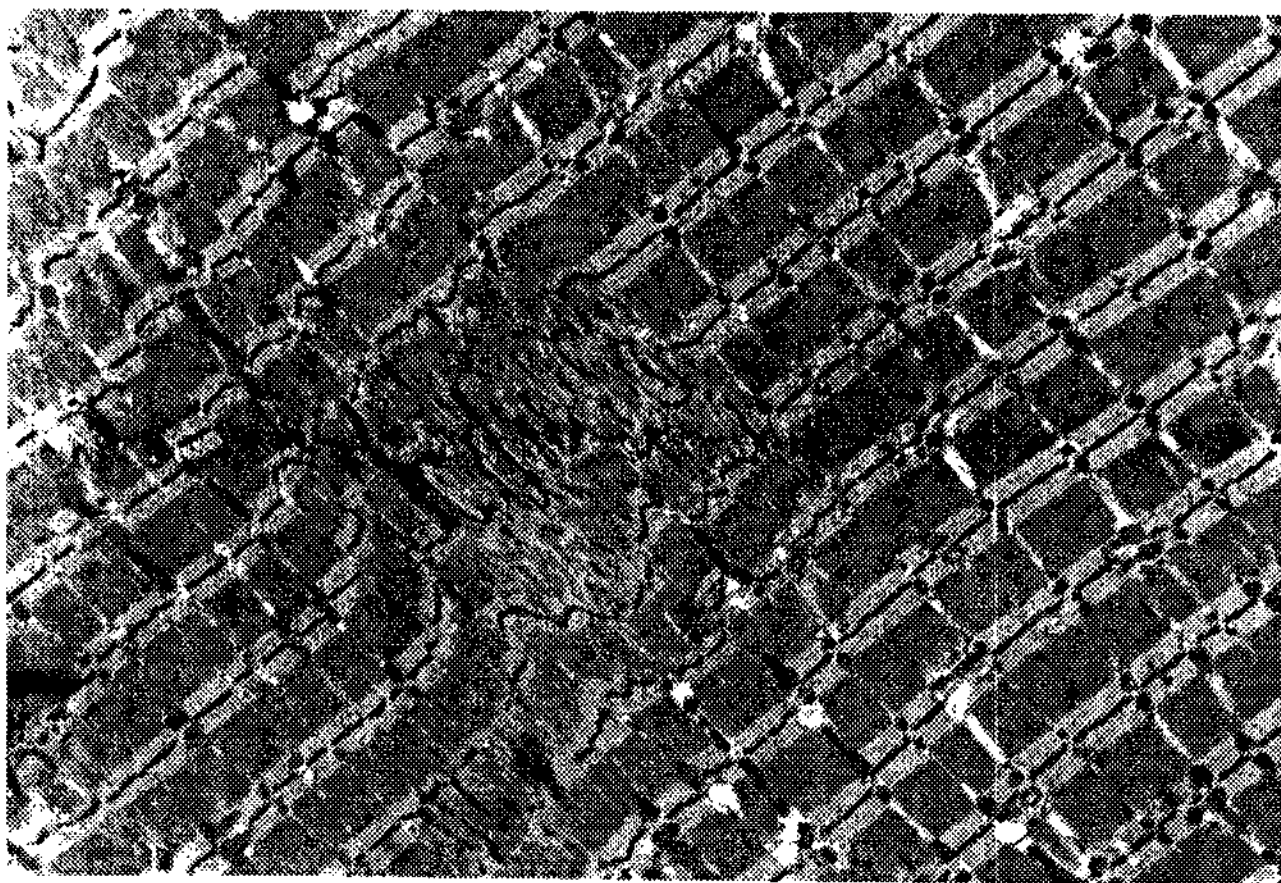


Figura 21 - Caso 13. Desestruturação de miofilamentos do tipo "core" ou foco. Corte longitudinal. X 6300

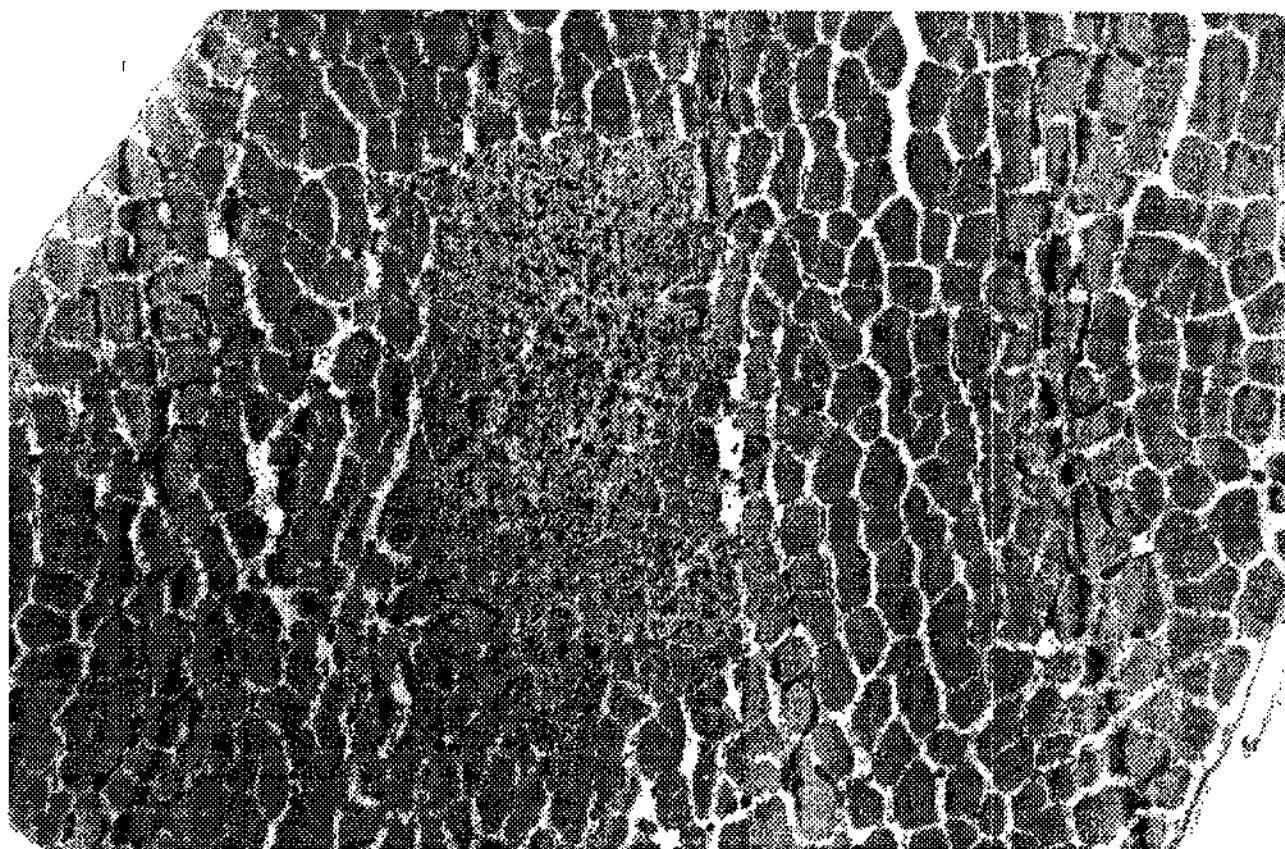


Figura 22 - Caso 13. Idem anterior em corte transversal. X 5.000

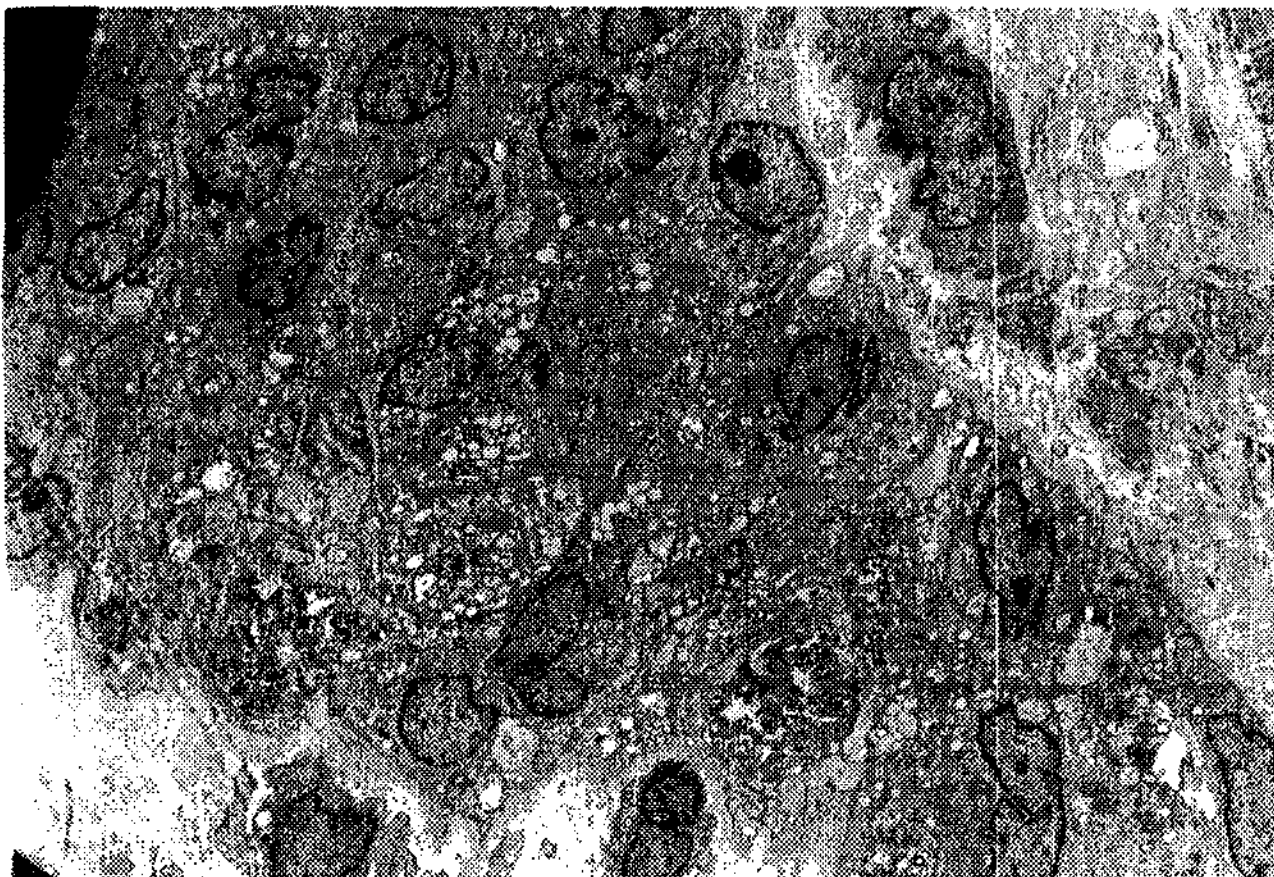


Figura 23 - Caso 24. Fibra muscular necrótica em fagocitose, invadida por macrófagos. Fibra normal no canto superior direito. X 2.500

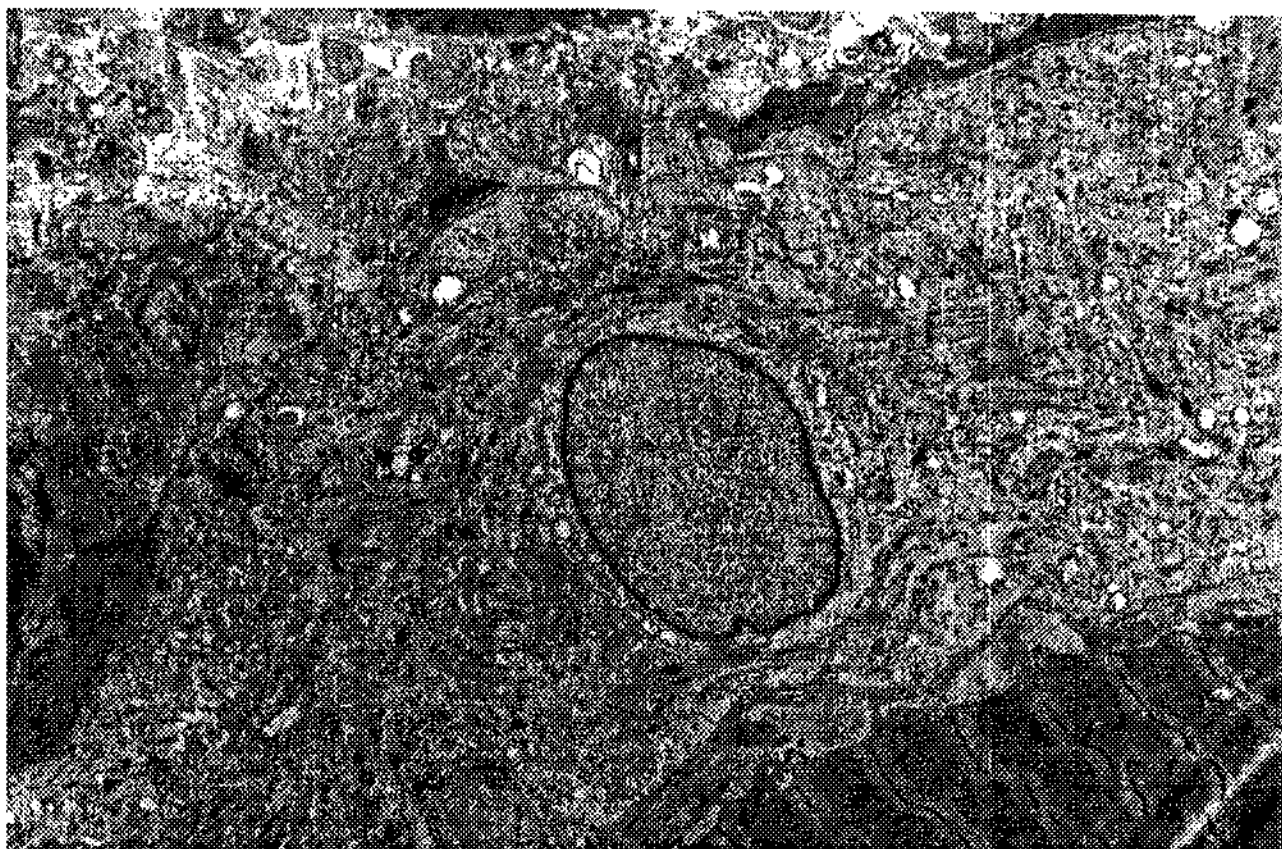


Figura 24 - Caso 18. Fibra muscular provavelmente em regeneração, com núcleo proeminente e central, poucos miofilamentos mal organizados e retículo endoplasmático abundante. Fibra normal no canto inferior direito. X 5.000

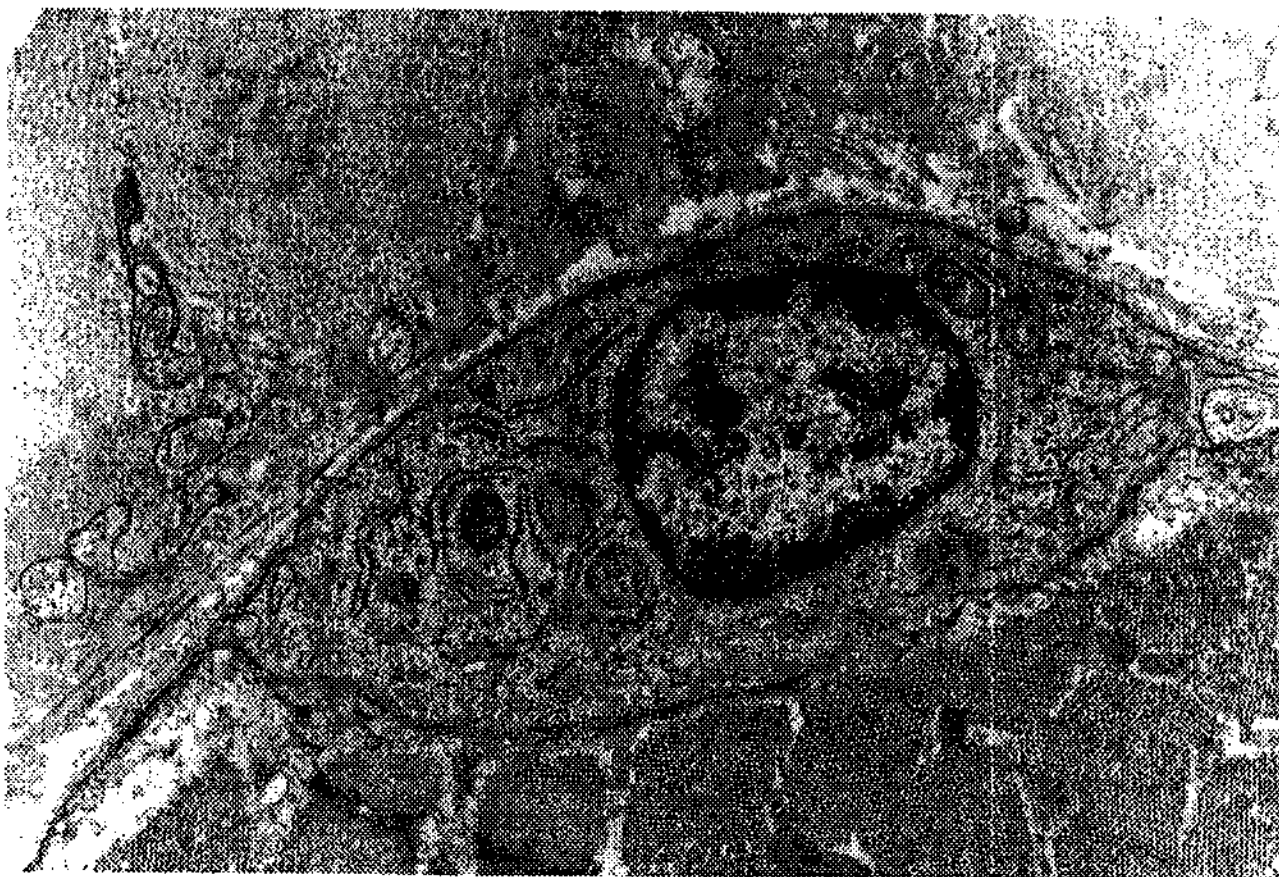


Figura 25 - Caso 6. Célula satélite com retículo endoplasmático rugoso exuberante, contida pela membrana basal de fibra muscular normal. X 20.000

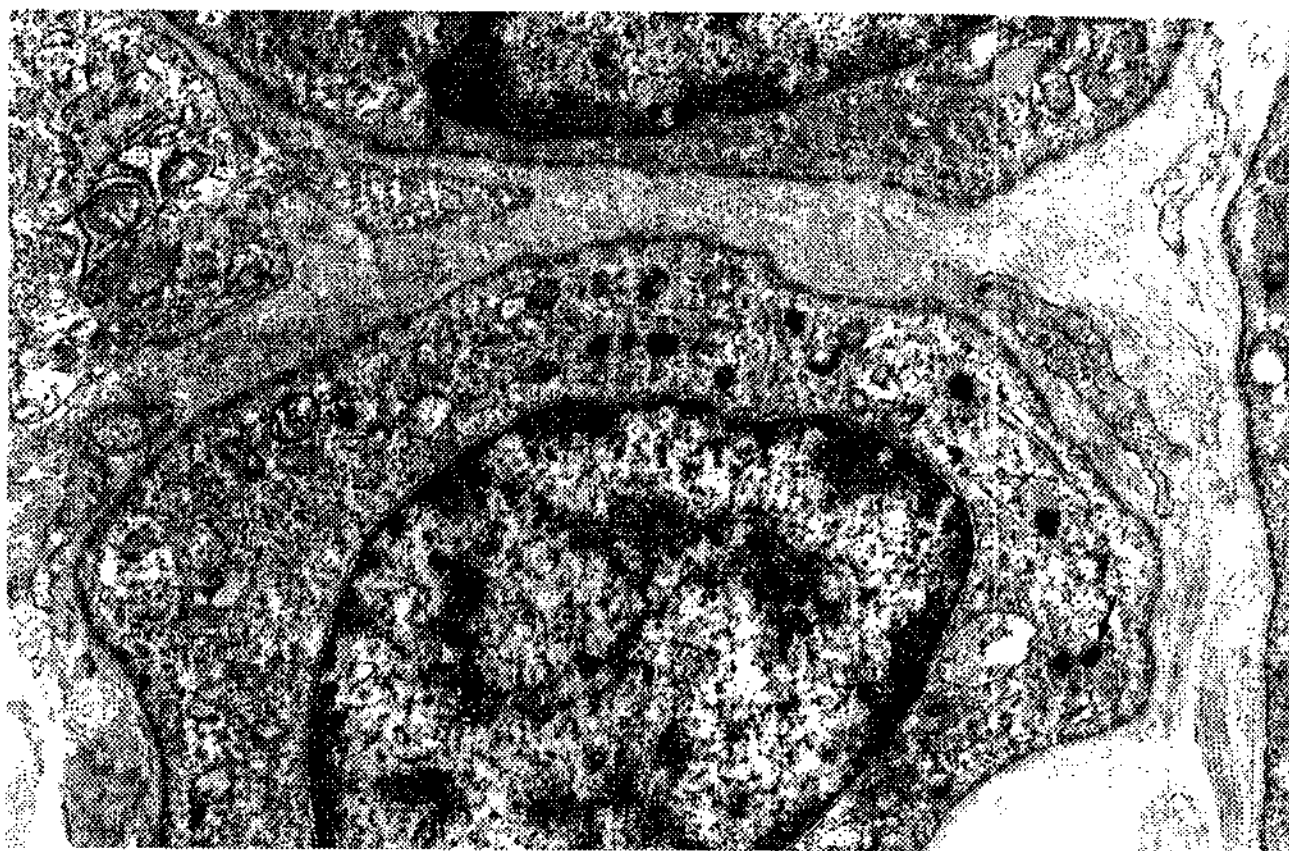


Figura 26 - Caso 4. Célula pequena (fetal ?) com núcleo grande, abundante retículo endoplasmático rugoso, fragmentos de linha Z (seta). X 12.600



Figura 27 - Caso 24. Fibra muscular pequena, núcleos com cromatina frouxa, um núcleo com nucléolo proeminente, poucos miofilamentos; tríades. X 8.000



Figura 28 - Caso 24. Detalhe da fibra muscular da Figura 27. Notar tríades em grande número. X 20.000



Figura 29 - Caso 16. Fibra muscular pequena, núcleo e nucleólo proeminentes, escassos miofilamentos, retículo endoplasmático rugoso abundante. Proximidade com miofibra normal. X 20.000

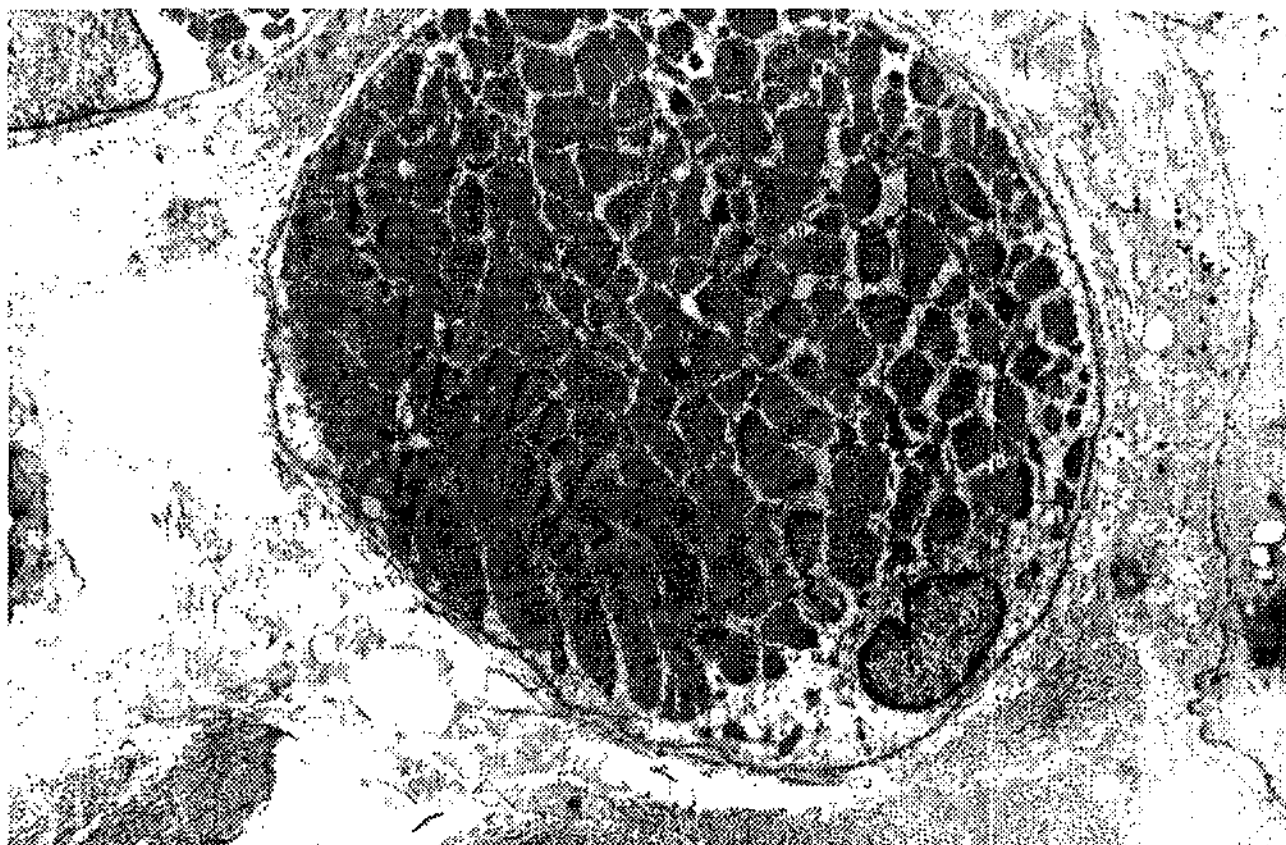


Figura 30 - Caso 11. Fibra muscular pequena, com miofibrilas bem estruturadas e núcleo periférico. Corte transversal. X 5.000



Figura 31 - Caso 17. Corpo citoplasmático em fibra muscular anormal. X 12.600

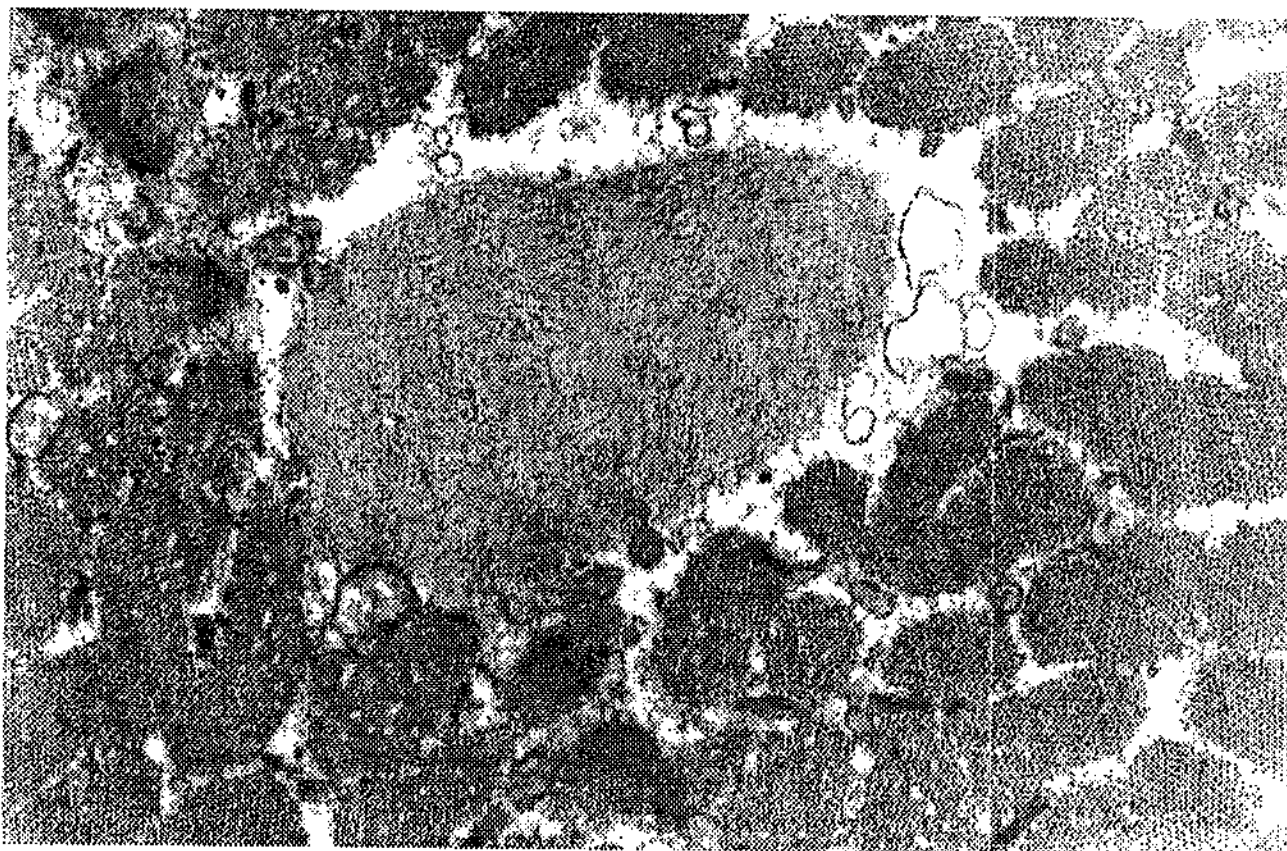


Figura 32 - Caso 4. Corpo filamentosso no interior da fibra muscular. Corte transversal. X 25.000

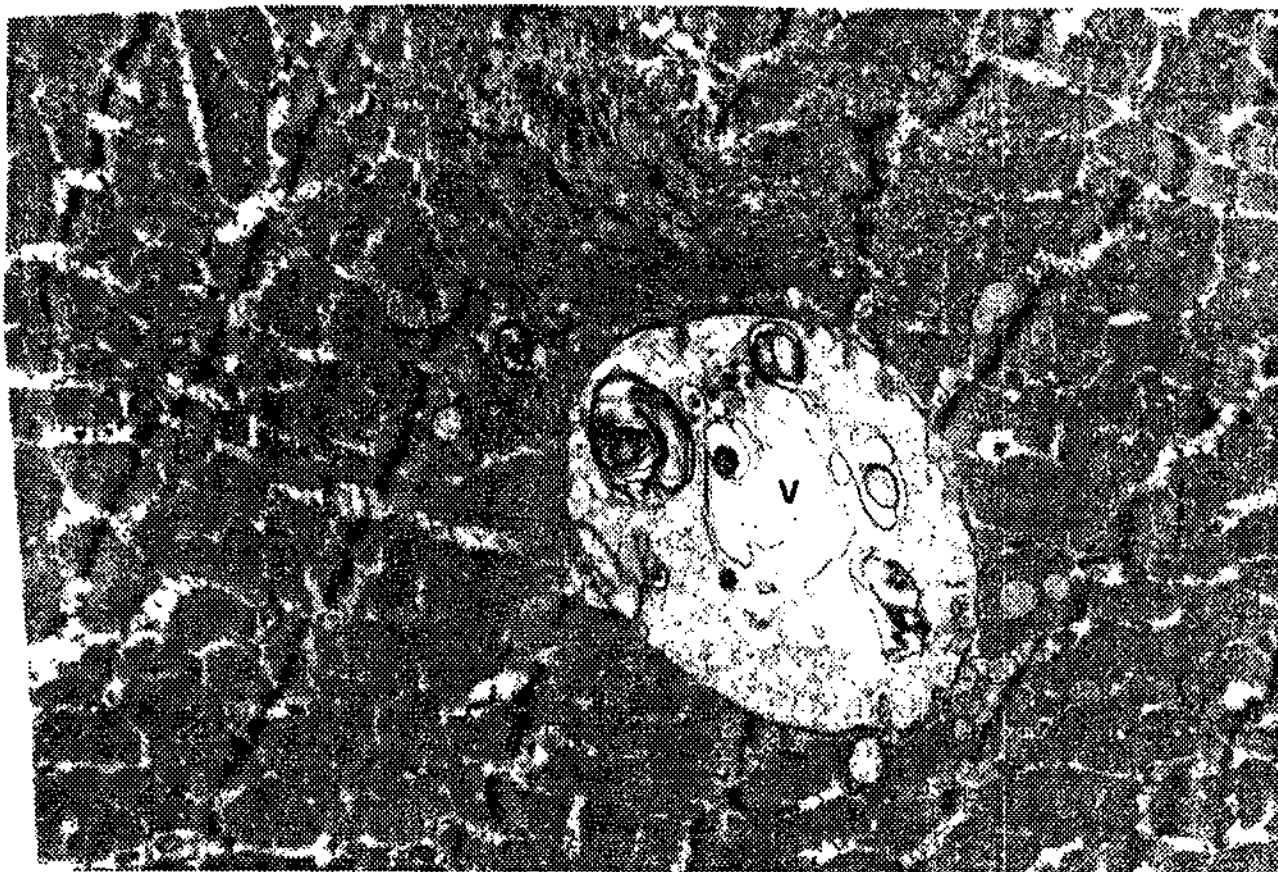


Figura 33 - Caso 4. Vacúolo autofágico (V) ao lado de pequeno foco de desestruturação miofibrilar. Corte transversal. X 8.000

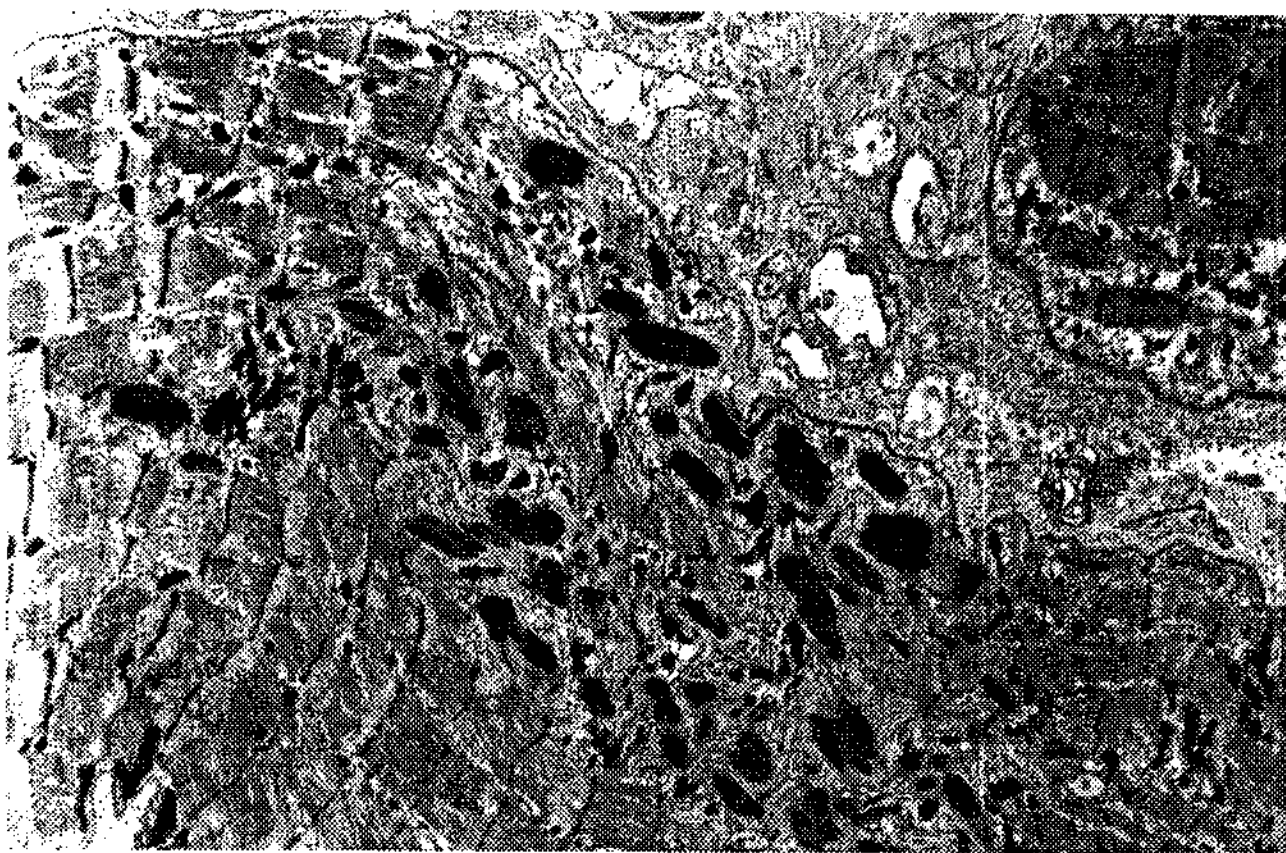


Figura 34 - Caso 19. Duas fibras musculares com corpos nemalínicos. Fibrose de endomísio. X 6.300

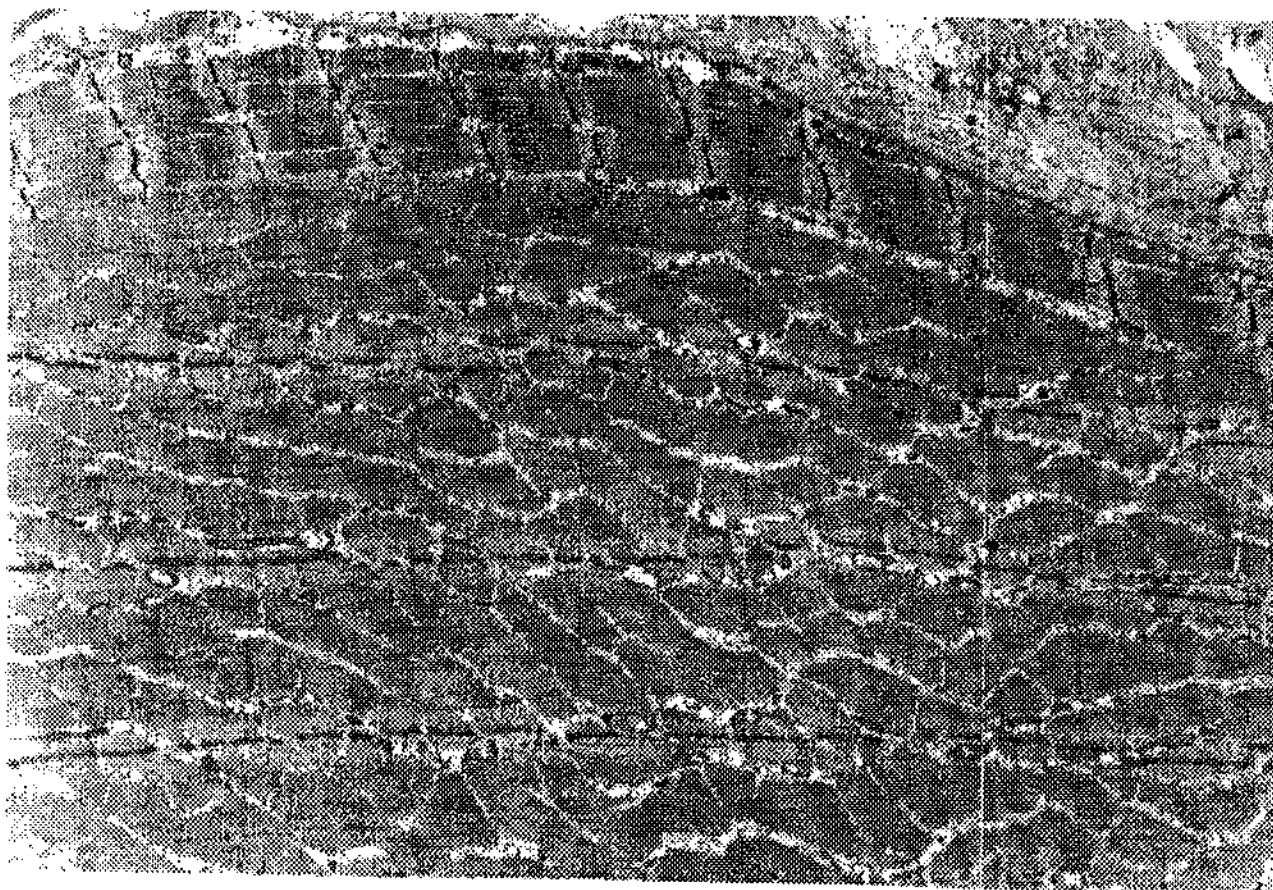


Figura 35 - Caso 5. Fibra muscular em anel: Corte transversal, notando-se que as miofibrilas externas (acima) têm curso longitudinal e perpendicular à direção das miofibrilas internas. X 6.300



Figura 36 - Caso 23. Capilar com membrana basal espessada. Comparar com a membrana basal da fibra muscular, de espessura normal (Seta). X 16.000

5.5. EXAMES COMPLEMENTARES ADICIONAIS

5.5.1. Tomografia Computadorizada Cerebral

Vinte e quatro pacientes da casuística tiveram 26 TCCs, pela repetição do exame em dois deles. Os casos 7, 11 e 22 não se submeteram à TCC.

A TCC, em 18 (casos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 24, 25, 26 e 27), mostrou sistema ventricular e cisternas de dimensões normais, giros, sulcos e fissuras normais, atenuação normal do parênquima encefálico e ausência de calcificações patológicas intracranianas.

Em dois pacientes (casos 9 e 21) a TCC mostrou cisterna magna ampla a nível da fossa posterior e discreto aumento do IV ventrículo, sugestivos de atrofia cerebelar. Em um paciente (caso 19) a TCC diagnosticou hipodensidade difusa da substância branca periventricular, como anormalidade isolada, quando a criança estava com 15 meses de idade.

A TCC no caso 10 mostrou alargamento dos giros corticais, presença de cavum do septo pelúcido e hipoplasia de corpo caloso, estando a criança com 10 anos.

Os casos 20 e 23 tinham TCCs feitas aos 26 meses e aos três meses de idade, respectivamente. Os achados anormais no caso 20 foram fissuras silvianas discretamente alargadas, aumento do IV ventrículo e hipoplasia da ponte. A TCC do caso 23 mostrava

cateter intraventricular e sistema valvular à direita, aumento moderado dos ventrículos laterais e IV ventrículo e hipodensidade da substância branca periventricular. A repetição da TCC no caso 20, aos quatro anos, confirmou o alargamento da fissura silviana bilateral, mostrou discreto aumento do espaço subaracnóideo frontal, dilatação do IV ventrículo, hipoplasia do verme cerebelar, hipoplasia da ponte e mesencéfalo. No caso 23, a TCC repetida aos 10 anos mostrou dilatação moderada dos ventrículos laterais e IV ventrículo; alargamento da fissura silviana, das cisternas basais e do espaço subaracnóideo frontal bilateral; hipoplasia cerebelar e do tronco cerebral e hipodensidade da substância branca periventricular.

5.5.2. Eletrencefalograma

Vinte e quatro pacientes tiveram EEG, sendo o resultado normal em 22 casos. Os casos 7, 11 e 22 não se submeteram ao EEG.

Nos casos 20 e 23 foram registradas anormalidades no EEG de sono. No caso 20 registramos espículas parieto-occipitais bilaterais mais acentuadas à direita em um exame e espículas occipitais bilaterais em outro exame. Espículas e ondas agudas temporais bilaterais, foram registradas no caso 23.

A correlação clínico-eletrencefalográfica diagnosticou crises parciais motoras com generalização secundária, de frequência variável no caso 20 e crises generalizadas

secundárias, também de frequência variável, no caso 23.

5.5.3. Eletrocardiograma

Os ECGs de 20 casos foram analisados, num total de 23 exames. Sete pacientes não se submeteram ao ECG (casos 4, 7, 11, 14, 16, 18 e 26). Em 13 casos (65%) e 14 ECGs os resultados foram normais (casos 1, 3, 5, 6, 8, 13, 15, 19, 20, 22, 24, 25 e 27).

Em sete casos (35%) e nove ECGs encontramos anormalidades: caso 2, ECG de 1983, sobrecarga do átrio direito e ECG de 1990, sobrecarga de ventrículo esquerdo; caso 9, arritmia sinusal e sobrecarga ventricular esquerda; caso 10, sobrecarga ventricular direita e hipertrofia septal; caso 12, dois ECGs, com arritmia sinusal, sobrecarga ventricular direita e hipertrofia septal; caso 17, ritmo sinusal taquicárdico, sobrecarga ventricular direita; caso 21, bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau, bloqueio do fascículo ântero-superior do ramo esquerdo e caso 23, hipertrofia septal assimétrica.

5.5.4. Potencial Evocado Visual

O exame de PEV, com estímulos por flashes, mostrou normalidade no caso 20. No caso 23 houve prolongamento da onda

P100 (104 ms) que apresentava amplitude elevada, superior a 60 μ v, bilateralmente.

5.6. VARIAÇÕES FENOTÍPICAS E TIPOS DE DMC

Observamos, na casuística, as combinações fenotípicas (Tabela VIII) resumidas a seguir:

Tabela VI

Variações Fenotípicas em 27 casos de DMC

TIPO FÍSICO			CASO Nº
I	I	Atônico	1,7,10,11,12,13,15,16,19,21,22,26,27
I	N		
I	I	Atônico-esclerótico	6,9,24,25
A	C		
V	I	Longilíneo	2,3,4,5,8,14,17,18
A	A		
L	L	Mioencefalopático	20,23
I			
A		Atônico	7,11,12,16,21,22,26,27
C	F		
X	I	Atônico-esclerótico	6,9,10,13,19,24,25
O	N		
	A	Longilíneo	1,2,3,4,5,8,14,15,17,18
	L		
		Mioencefalopático	20,23
AVA		Normal	1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,13,14,15,16,17,18,
LIA			
CÃO			19,21,22,24,27
MEN			
TAL		Retardo Mental	10,12,20,23,25,26
EPI		Não	1 a 19,21,22,24,25,26,27
LEP			
SIA		Sim	20,23
AFECÇÃO OCULAR			10,20,23
DIS		Leve	7,14
TRO			
FIA		Moderada	1,2,3,5,6,8,13,15,16,20,21,22,23,25,26
MUSCU			
LAR		Severa	4,9,10,11,12,17,18,19,24
E		Normal	1,2,3,4,5,6,8,9,10,12 a 19,21,24,25,26,27
E			
G		Anormal	20,23
T		Normal	1,2,3,4,5,6,8,12 a 18,24,25,26,27
C			
C		Anormal	9,10,19,20,21,23

Afecção músculo-óculo-cerebral foi diagnosticada em 3 pacientes (casos 10, 20 e 23). No caso 10, a paciente apresentava tipo físico atônico-esclerótico e distrofia muscular em grau severo. Os casos 20 e 23 eram do tipo mioencefalopático e as alterações musculares moderadas. As alterações oculares foram mínimas no caso 10 (microcórnea), contrastando com expressões mais exuberantes, nos casos 20 e 23, com destaque para a alta miopia de ambos. A afecção cerebral manifestou-se por retardo mental moderado no caso 10 e severo nos casos 20 e 23; epilepsia nos casos 20 e 23 e TCC anormais nos três casos. Exame de PEV com amplitude elevada em P100 foi observado no caso 23. Consideramos, portanto, 11,1% da casuística com o diagnóstico de síndrome músculo-óculo-cerebral.

Afecção músculo-cerebral foi encontrada em 6 pacientes (casos 9, 12, 19, 21, 25 e 26). No caso 9, tipo atônico, a distrofia muscular era severa e a afecção cerebral expressou-se unicamente por TCC anormal. No caso 12, tipo atônico, a distrofia muscular também severa, associou-se a retardo mental moderado, TCC normal e EEG normal. No caso 19, tipo atônico-esclerótico e distrofia muscular severa, o comprometimento cerebral foi documentado exclusivamente pela TCC que mostrou hipodensidade da substância branca. No caso 21, tipo atônico com distrofia muscular em grau moderado, a manifestação cerebral anormal foi objetivada apenas por TCC, havendo normalidade mental. No caso 25, tipo atônico-esclerótico, a distrofia muscular era moderada e a afecção cerebral expressou-se por retardo mental moderado. No caso 26, tipo atônico, a distrofia muscular era moderada e

observamos retardo mental sem outra manifestação de afecção do cérebro.

Afecção muscular "pura" foi observada em 18 pacientes (casos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 22, 24 e 27). Todos os pacientes do tipo longilíneo estão nessa classificação, sendo um (caso 14) com distrofia muscular em grau leve; sete (casos 1, 2, 3, 4, 5, 8 e 15) com distrofia em grau moderado e dois (casos 17 e 18) em grau severo. Cinco pacientes com afecção muscular "pura" eram do tipo atônico (casos 7, 11, 16, 22 e 27). Entretanto, um paciente (caso 7) apresentou distrofia em grau leve, três em grau moderado (casos 11, 16 e 22) e um paciente (caso 27) não se submeteu ao exame de biópsia. Os casos 6, 13 e 24 foram classificados como tipo atônico-escleróticos, dos quais dois (casos 6 e 13) com distrofia em grau moderado e um (caso 24) em grau severo. Portanto, o tipo DMC "pura" ocorreu em 66,6% da casuística.

5.7. TIPOS DE DMC EM PACIENTES DA MESMA GENEALOGIA

Analisando o tipo da DMC em pacientes da mesma genealogia, observamos: os irmãos referentes aos casos 13 e 27 foram classificados como DMC "pura", havendo concordância também em relação ao tipo físico, quando da avaliação inicial, pois ambos eram atônicos. Com o acompanhamento, a criança de mais idade foi reclassificada em tipo atônico-esclerótico, por ter apresentado retrações miotendíneas proximais.

Nos casos 14 e 16 houve concordância na classificação, ambos do tipo DMC "pura". Nos casos 18 e 25 houve discordância, pois a paciente do par de irmãos tem o diagnóstico de DMC "pura" (caso 18) e o outro, o de DMC com comprometimento cerebral. Os casos 20 e 23 referem-se a primos com diagnóstico concordante de S.MDC.

Gráfico V: Tipos de DMC de acordo com as variações fenotípicas em 27 casos de DMC

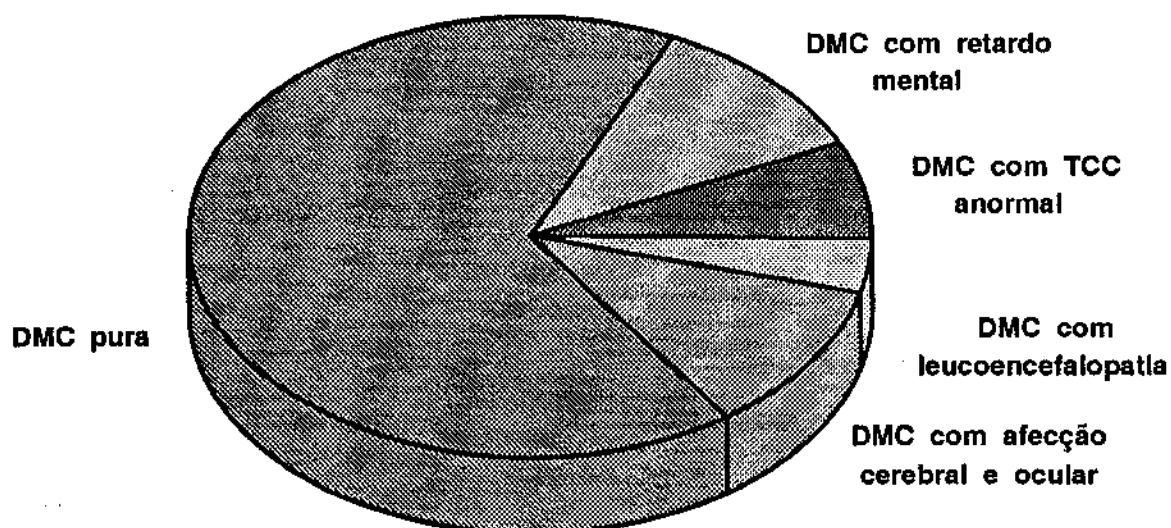
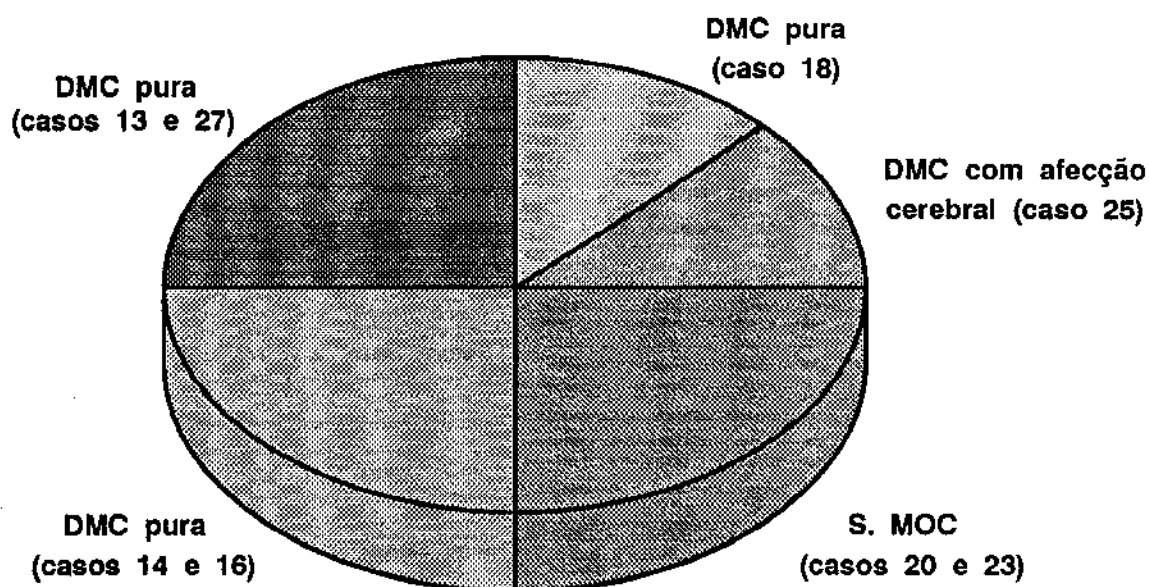


Gráfico VI: Tipos de DMC em pacientes da mesma genealogia



DISCUSSÃO

A DMC é tida, entre nós ocidentais, como afecção rara e uma causa incomum de hipotonia sintomática na infância^{1,60}. Donner e col³¹ (1975) encontraram-na em 9% das doenças neuromusculares em hospital universitário finlandês. Ao longo de uma década, os autores registraram 15 casos, uma das maiores casuísticas sobre a DMC na época. Mc Menamin e col¹⁰¹ (1982), em hospital universitário canadense, observaram 24 casos da afecção entre 1955 e 1979.

No Brasil, Oliveira e col^{121,122} (1991) analisaram 17 casos de DMC quanto aos aspectos clínicos¹²¹, histopatológicos e histoquímico muscular¹²², correspondendo a 5,2% das miopatias primárias na Escola Paulista de Medicina. Werneck e col¹⁸² (1991) descreveram as alterações imuno-histoquímicas da distrofina em 22 casos de DMC e Levy e col⁹⁰ (1987) haviam descrito um caso de DMC-F. No período de janeiro de 1982 a junho de 1991 realizamos 435 biópsias musculares através do Ambulatório de Afecções Neuromusculares do HC/UNICAMP, sendo que 5,9% mostraram características histopatológicas de distrofia muscular e correlação clínico-patológica indicando DMC. O nascimento de uma criança no CAISM/UNICAMP, com a síndrome do bebê hipotônico e irmão de uma paciente com o diagnóstico confirmado de DMC, permitiu outra inclusão na casuística.

Estudando as variações fenotípicas dos 27 casos, encontramos 66% com DMC "pura" e 33% com DMC e afecção do SNC. Nessa última percentagem estão incluídos 11% com comprometimento ocular associado. Esses dados estão de acordo com a literatura que considera a DMC parte de um amplo espectro clínico,

comportando diferentes entidades nosológicas⁹³.

Os elementos fundamentais para o diagnóstico da DMC incluem hipotonia e/ou fraqueza muscular com ou sem contraturas, presentes ao nascimento ou observadas precocemente. Seriam manifestações da distrofia muscular, objetivada por exame histopatológico. Esse conceito operacional norteou o diagnóstico da DMC com e sem afecção do SNC em nossa casuística.

Discutiremos os dados do presente trabalho, iniciando com as variáveis clínicas, entre elas as referentes a sexo e raça. Observamos frequências próximas em relação ao sexo, na proporção de 1,25 : 1, respectivamente, para o sexo masculino e feminino. Esse resultado está de acordo com a afirmação de que a DMC deriva de herança autossômica recessiva. Quanto à raça, o predomínio de caucasóides (62,9%) foi seguido pelos negróides (37,0%), refletindo a distribuição racial da população que procura o HC/UNICAMP para consultas. Contudo, a raça mongólica não teve representatividade.

Em relação aos antecedentes gestacionais, não registramos intercorrências relativas às mães, à semelhança do ocorrido em outra casuística¹⁰¹. Encontramos 11% de nascimentos pré-termos, embora na maioria dos casos houvesse referência de gestação de termo, igualmente ao observado por outros autores⁹³.

Dentre os antecedentes gestacionais, os de maior importância foram aqueles relacionados aos movimentos e à apresentação fetais. Eles forneceram indícios de que a miopatia em questão estava presente intra-útero em 55,5% da casuística. Os indícios referidos foram diminuição dos movimentos fetais

(33,3%), apresentação fetal pélvica (29,6%) e transversa (3,7%) ou a combinação de diminuição de movimentos fetais e apresentação fetal anômala (11,1%). Também Donner e col³¹ (1975), encontraram diminuição de movimentos fetais em 50% de seus casos de DMC. Por outro lado, Mc Menamin e col¹⁰¹ (1982) encontraram-na em apenas 8%. Oliveira e col¹²¹ (1991) relataram diminuição de tais movimentos em oito casos dentre 14, com informações disponíveis, de um total de 17. Há que se notar, contudo, a necessidade de questionamento específico sobre os movimentos fetais, pois espontaneamente esse dado não foi valorizado pelas mães dos nossos pacientes. Mesmo quando questionadas, 22,2% delas não puderam informar. Já os exames de ultrassonografia, quando realizados repetidas vezes e prolongadamente, em gestação de criança de risco para DMC, foram de interesse por comprovarem a diminuição dos movimentos fetais¹⁵⁷.

A apresentação fetal pélvica foi relatada em 20% numa casuística³¹ e em 25% noutra⁹³, sendo que na nossa, 33,3% das mães informaram sobre apresentações anormais. Evidências de hipoxia neonatal foram referidas em 44,4% dos nossos casos e em 20% dos de Leyten e col⁹³ (1989).

Hipotonia e fraqueza, desde o nascimento, foram os sintomas e sinais de apresentação da DMC em todos os casos de Mc Menamin e col¹⁰¹ (1982). Enquanto 70,3% dos nossos casos apresentaram hipotonia congênita, em outra casuística nacional¹²¹ o mesmo dado semiológico ocorreu em 82%. Por outro lado, encontramos outros sinais indicativos de miopatia, quais sejam, diminuição dos movimentos espontâneos em 18,5% dos recém-

nascidos, sucção fraca em 14,8% e dificuldade à deglutição em 3,7%. Esse último sinal de déficit motor também foi encontrado por outros autores^{31,93,101}.

Considerando que a hipotonia é característica semiológica comum à afecção do músculo, do sistema nervoso periférico, da medula espinhal e do encéfalo, outros dados da anamnese e do contexto clínico-laboratorial, corroboraram para a localização da disfunção. Com relação à anamnese, chamou-nos a atenção os antecedentes epilépticos de dois pacientes (casos 20 e 23), um deles (caso 23) com derivação ventrículo-peritoneal, sugerindo a possibilidade de comprometimento do SNC, posteriormente confirmado. Também a avaliação mental, indicando retardamento em 22,2% dos pacientes, contribuiu para inferências de disfunção do SNC.

Além da hipotonia e da fraqueza, deformidades presentes ao nascimento indicaram a característica congênita da distrofia muscular. Em nossos casos as encontramos em 18,5%, incluindo torcicolo, pés tortos, luxação de quadris e "*pectus carinatus*". Deformidades torácicas foram encontradas em 30% dos casos de DMC-F51. O torcicolo (casos 2 e 5) seria o resultado de contratura do músculo esternocleidomastoideo e os pés tortos (caso 5) secundários a contraturas musculares mais complexas. Contraturas foram referidas em 36% a 60%, segundo diferentes publicações^{31,93,101}. O torcicolo congênito, em particular, foi assinalado por vários autores^{5,31,38,131,139}. Os pés tortos foram relatados já na primeira observação com o rótulo de DMC⁶⁹. Aliás, Howard⁶⁹ (1908) salientou que o irmão gêmeo e natimorto de seu

caso clínico-patológico tinha apenas leve deformidade nos pés. A artrogrípse múltipla é síndrome com deformidades corpóreas associadas a DMC 5, 74, 108, 131, 138, mas não foi encontrada em nossa casuística, embora descrita em 18% e 20% por outros autores^{101,149}. A luxação dos quadris (casos 13 e 27) tem sido interpretada, no contexto das miopatias congênitas, como consequência da hipotonia muscular intra-útero.

Atraso no desenvolvimento neuromotor, observado em 100% de nossa casuística, apenas o foi em 88% na de Oliveira e col¹²¹ (1991). Tomando como referência a habilidade de andar, encontramos que 29% dos nossos pacientes não superaram essa etapa do desenvolvimento. É necessário salientar que uma criança (caso 7) faleceu aos seis meses, sem entretanto ter firmado a cabeça, enquanto que outra (caso 27) com 12 meses, na última avaliação, apenas conseguia firmar a cabeça como máxima aquisição motora. Em nossa casuística a habilidade de andar ocorreu com discreto atraso em 29,6%; aos dois e três anos em 33,3% e muito tardiamente, aos seis anos, em um paciente (3,7%). Dos pacientes que não andavam, talvez algum venha a fazê-lo, considerando que estão com idades inferiores a três anos (casos 13, 19 e 27). É pouco provável que venham a andar os pacientes com idades acima de 10 anos (casos 11 e 18) ou aqueles com DMC, afecção do SNC e idades de cinco e 10 anos, respectivamente casos 20 e 23. O comprometimento do SNC, nesses últimos, está sendo entendido como fator complicador e limitante de melhor prognóstico funcional, em relação aos casos de DMC "pura". Na opinião de Leyten e col¹⁹³ (1989) a associação de DMC com anormalidades cerebrais indica

pior prognóstico clínico.

A avaliação clínica, no início do seguimento, mostrou em 13 casos (48,1%) hipotonia proeminente e abolição dos reflexos osteotendinosos, como regra. Retrações miotendíneas estavam ausentes ou eram discretas, mas havia distúrbio da estática da coluna vertebral, incluindo retificações, acentuação das curvaturas fisiológicas e escoliose. Denominamos esse tipo físico de atônico, devido à superposição dos achados com aqueles da síndrome da criança hipotônica. Aliás, as crianças eram encaminhadas com tal diagnóstico para investigação especializada.

Em quatro casos (14,8%) encontramos quadro semelhante ao anterior, mas acrescido de intensas retrações miotendíneas de topografia proximal. Denominamo-los tipo atônico-esclerótico, pelas similaridades com as descrições de Ullrich¹⁷³ (1930).

No grupo longilíneo, 29,6% da casuística, o achado dominante foi a intensa hipotrofia generalizada. Essa esteve associada ao facies afilado em 7/8 casos, palato ogival em 5/8, deformidade torácica em 4/8 e a retrações miotendíneas em todos. Essas, não raro, levavam a pés equino-varos, sobre os quais os pacientes se equilibravam, semelhantemente aos casos descritos por Brooke¹⁶ (1986). O autor se refere a eles como "homem palito".

O tipo mioencefalopático (casos 20 e 23), mostrava deficiência mental pronunciada, aliada à hipotonia, hiporreflexia, retrações miotendíneas e severa disfunção visual.

Independente do tipo físico, observamos palato ogival (casos 1 a 4, 8, 13, 15, 18, 20, 22, 26 e 27), orelhas em abano

(casos 3, 12 e 17), calcâneos proeminentes (casos 9, 13, 17 a 19 e 27), "*pectus excavatum*" ou "*carinatus*" (casos 3, 4, 14, 18 e 19) e sudorese (casos 9, 13, 19, 26 e 27), refletindo a inespecificidade desses achados que são descritos, também, em outras miopatias congênitas¹⁶. Entretanto, ênfase no encontro de calcâneo proeminente e sudorese havia sido posta por Ullrich¹⁷³ (1930) e continuou na literatura sobre o tipo atônico-esclerótico da DMC^{52,110,116}. Dos sete casos do tipo físico atônico-esclerótico, na avaliação final, um (caso 9) tinha calcâneo proeminente e referia sudorese intensa; e dois (casos 13 e 19), palato ogival, sudorese e calcâneo proeminente.

Déficit da musculatura facial pode ser observado ao exame de 8 casos (29,6%), em geral de intensidade leve, tal como foi relatado por outros^{49,116,152} autores. Por outro lado, ausência de distúrbio da motricidade ocular extrínseca recebeu destaque em artigos sobre DMC "pura"^{31,101}. Em caso de DMC-F fora do Japão, Vles e col¹⁷⁵ (1983) encontraram oftalmoplegia externa, face miopática e afilada que também foram encontradas no nosso caso 4, classificado como DMC "pura".

Com o acompanhamento clínico dos pacientes, de quatro a 104 meses, em média de 38,6 meses, pudemos perceber que houve progressão nos distúrbios da coluna vertebral, por acentuação dos já existentes ou aparecimento de curvaturas anômalas em nove casos (33,3%). Por outro lado, também a progressão das retrações miotendíneas (caso 10) ou o seu desenvolvimento (casos 13 e 19), durante o período de observação acima mencionado, obrigaram-nos a reavaliar a classificação de três casos atônicos para atônico-

escleróticos. O aumento ou progressão das contraturas foram responsabilizados, pelo menos em parte, pela piora da disfunção motora na DMC¹⁴⁹, com o que estamos de acordo, sendo esse um ponto de atuação fisiátrica necessária.

Os pacientes que se submeteram à cirurgia, para alongamentos de tendões (5 casos), não estiveram livres do reaparecimento das contraturas, a exceção do caso 2, que teve correção definitiva do torcicolo congênito e do caso 6 que obteve sucesso na correção do equinismo dos pés.

Programas intensivos de fisioterapia têm sido recomendados, visando à redução de contraturas antigas e a prevenção de novas⁷³. Mesmo agindo assim, em nossos casos 1 e 15, tipos atônicos, houve aparecimento de equinismo dos pés. Com o crescimento das pacientes e também pela acentuação da hipotrofia generalizada, tivemos que reclassificá-las em tipo longilíneo.

Como suporte à hipótese clínica de miopatia congênita, realizamos exames complementares específicos que permitiram em conjunto, aceitar o diagnóstico de DMC. Referimo-nos às enzimas musculares, eletromiografia e biópsia muscular.

No tocante às enzimas musculares (CPK, ALD, LDH, TGO, TGP) encontramos anormalidades em uma delas em 74% da casuística. Aumentos referentes a CPK ou ALD, ocorreram em 70,3% sendo, portanto, um indicador significativo de positividade do processo miopático. Serratrice e col¹⁴⁹ (1980) encontraram 60% de anormalidades nos valores de CPK, através de extensa revisão sobre a DMC "pura", de países ocidentais. Quanto aos níveis de atividade enzimática, há referências de discreto aumento^{27,110},

elevação moderada¹⁰¹, raramente ultrapassar três vezes o normal¹⁴⁹ ou não ultrapassar 8 vezes o valor normal¹²¹. Encontramos CPK e/ou ALD até duas vezes o valor normal em sete casos e entre duas a 10 vezes esse valor em sete casos. Na DMC "pura", entre os japoneses⁷⁸, foram referidos níveis de CPK normais e moderadamente elevados (até 6,4 vezes o valor limite). Aumentos leves a moderados da atividade de uma ou várias enzimas musculares foram detectados nas formas severas¹⁹¹ de DMC, bem como aumentos moderados foram referidos nas formas benignas¹⁰¹. De fato, Mc Menamin e col¹⁰¹ (1982) concluíram que nem sempre houve correlação entre o grau de severidade da DMC e as taxas enzimáticas musculares, com base em uma das maiores casuísticas disponíveis de DMC "pura".

Nos cinco casos em que detectamos valores de CPK acima de 10 vezes o limite normal, quatro eram de DMC com afecção cerebral e em dois deles havia comprometimento ocular associado. Interessante observar que na DMC-F as taxas de CPK estavam entre 10 a 50 vezes o normal⁵¹ e no trabalho de Leyten e col⁷³ (1989) a comparação dos níveis de CPK na DMC "pura", DMC-F e B.MOC mostrou valores crescentes na mesma sequência.

O estudo das isoenzimas da CPK não foi possível em nossa casuística, mas Fukuyama e col⁵¹ (1981) referiram em 11/20 de seus casos, predomínio de MM (83-94%) sobre MB (1-17%). Também não temos análise sequencial de CPK nas várias faixas etárias de nossos pacientes. A literatura nos informa haver decréscimo dos valores que medem a atividade enzimática, com o aumento da idade dos pacientes^{31,51,101,143}.

A eletromiografia em 24 casos diagnosticou processo miopático, à semelhança do relatado em várias casuísticas^{31,93,101,121,147}. Já a eletroneurografia mostrou, em 16 casos, normalidade da condução nervosa, indicando integridade do axônio e da mielina do nervo periférico. As velocidades de condução na DMC foram descritas como normais^{31,51,78,101,113}.

A biópsia muscular foi o exame decisivo para o diagnóstico. A análise sistemática do músculo bíceps braquial em 26 casos, evidenciou já nos cortes histológicos com as colorações de rotina, H & E e TRI, o caráter distrófico da miopatia. Vale dizer, fibrose do endomísio e perimísio, presença de adipócitos maduros, variação no diâmetro das fibras musculares, alterações inespecíficas da arquitetura interna das fibras e centralização nuclear^{1,78,113,115}.

Com base em análise semiquantitativa das alterações citadas, pudemos observar, como outros autores^{31,78,101,116}, variabilidade de comprometimento muscular, desde grau leve (dois casos) a severo (nove casos), passando por alterações de intensidade moderada (15 casos).

Também para Dubowitz³⁴ (1985) a histopatologia da DMC varia consideravelmente, sendo possível observar-se desde alterações mínimas à substituição do tecido contrátil por fibras colágenas e adipócitos. Os exames com resultados extremos permitem controvérsias quanto à classificação nosológica^{88,113}. Aqueles com alterações histopatológicas mais sutis seriam diagnosticados como miopatia com mínimas alterações³⁵ ou miopatia congênita benigna sem achados específicos^{113,114}. Sob essa última

denominação, Nonaka e Chou¹¹³ (1979) agruparam no capítulo da DMC, 16 casos da literatura, que haviam sido descritos como miopatia congênita benigna ou como DMC forma benigna. Alguns desses casos não tiveram exames histoquímicos do músculo, que se realizados poderiam eventualmente modificar o diagnóstico, para uma das múltiplas miopatias congênitas. Entretanto, mesmo quando a histoquímica muscular é feita e por vezes acrescentando-se o estudo ultra-estrutural do músculo, sobram casos nos quais nada se encontra de específico para definir se se trata de miopatia estrutural ou metabólica. Aí a denominação de miopatia congênita benigna sem achados específicos seria pertinente. No momento, a demarcação entre a miopatia congênita benigna sem achados específicos e as outras miopatias congênitas (incluindo a DMC), sinalizadas através de biópsias musculares, não é precisa⁷⁸ e ainda arbitrária.

Além da variabilidade dos aspectos anátomo-patológicos do músculo na DMC, não há correlação segura entre o grau de comprometimento histopatológico e a severidade clínica da afecção¹⁰¹. Dos nossos dois casos de distrofia muscular de intensidade leve, a criança referente ao caso 7, do tipo físico atônico, teve melhora por aumento dos movimentos e diminuição da hipotonia, ao longo de seis meses de vida, mas foi a óbito em decorrência de infecção pulmonar. Em contrapartida, nos casos 4, 9, 10 e 12 o quadro histopatológico, de intensidade severa, estava associado com a capacidade de deambular no momento da biópsia. Por essa ocasião, o paciente referido como caso 24 estava em cadeira de rodas e os pacientes referidos como casos

11, 17, 18 e 19 nunca andaram sem apoio.

Outros dados de biópsia muscular, como por exemplo, necrose simples, isolada ou com fagocitose de fibras foram achados pouco frequentes em nove casos. Reação inflamatória observada em cinco casos, também foi pouco intensa, fato coincidente ao descrito por outros autores^{52,78,113,116,122,149}. Fukuyama e col⁵¹ (1981), em artigo revisão, destacaram um sub-tipo de DMC-F que se apresentava com inflamação muscular leve e respondia ao corticosteróide, com melhora da deficiência motora. Shevell e col¹⁵¹ (1990) discutiram sobre a semelhança de seus casos de miopatia inflamatória congênita com casos de DMC e DMC-F que apresentavam, à biópsia muscular, infiltrado inflamatório e aspecto distrófico. Tais fatos dão suporte à teoria de que a DMC seria consequência de infecção viral intra-útero⁶².

Achados indicativos de regeneração de fibra muscular foram pouco frequentes em 11 de nossos casos e de moderada frequência em dois. Alterações de fibra muscular foram observadas, pouco frequentemente, em lâminas com as colorações H&E e TRI. Entretanto, falhas na distribuição das enzimas NADH-TR e SDH nas fibras musculares de 16 e 4 casos, respectivamente, demonstraram irregularidades na arquitetura interna das mesmas, como parte do processo distrófico, do mesmo modo que foi demonstrado por Oliveira e col¹²² (1990).

A análise do tecido muscular pela reação da ATPase miosínica (pHs 9.4 e 4.6) mostrou que ambos os tipos principais de fibras, I e II, tiveram participação na doença muscular, como havia sido observado por outros autores^{27,31,102,110}. Ao lado do

padrão em mosaico das fibras musculares, encontramos em sete biópsias um predomínio de fibras tipo I. Esse fato é comum nas miopatias congênitas⁴³ e em concordância com publicações sobre a DMC^{16,78,101,116,122}. Já o predomínio de fibras tipo II, encontrado em três de nossos casos, também é citado, porém, menos frequentemente^{78,122}.

Os estudos histoquímicos, realizados em nossos casos, não evidenciaram padrões sugestivos de miopatias com alterações estruturais específicas. A necessidade de exclusão das miopatias congênitas com alterações citoarquiteturais específicas, dentre os diagnósticos diferenciais da DMC, foi proposta por Fenichel⁴³ (1988) em artigo de revisão. Completando a histoquímica, a microscopia eletrônica do músculo bíceps braquial reforçou tal exclusão, em nossa pesquisa.

A análise ultra-estrutural do músculo na DMC é assunto relativamente raro na literatura. Ao primeiro relato de Gubbay e col⁶⁰ (1966) seguiram-se outros^{1,45,54,77,101,102,105,113,116,127,191,192}, sendo que a casuística de Goebel e col⁵⁴ (1990), baseada em 20 casos, é uma das maiores.

Analisamos 25/26 biópsias musculares ao microscópio eletrônico, utilizando cortes transversais e longitudinais. Embora esse exame não seja útil para individualizar a DMC de outras distrofias precoces¹¹³, tem interesse porque reforça achados de microscopia óptica⁵⁴, como por exemplo, excesso de colágeno entre as fibras musculares^{1,45,77}, encontrado em todos os nossos casos, embora em intensidade variável [Figuras 13, 14,

15 e 161.

O exame do músculo, em microscópio eletrônico, trouxe informações detalhadas sobre as células musculares muito pequenas, as quais se mostravam basicamente de dois tipos: um em que a fibra diminuta, em geral arredondada, conservava as características normais da fibra muscular quanto aos elementos contráteis, organelas e núcleos [Figura 30]. Outro em que as fibras pequenas mostravam núcleo grande, nucléolo proeminente, cromatina frouxa, retículo endoplasmático rugoso exuberante e com poucos miofilamentos [Figuras 26, 27, 28 e 29]. Esses aspectos são sugestivos de imaturidade da fibra muscular, à semelhança do encontrado em miotubos^{45,54}.

Outras anormalidades estruturais muito frequentes estavam relacionadas às miofibrilas [Figuras 17, 18, 19, 20, 21 e 22], expressas por desalinhamento dos sarcômeros, variação na largura das miofibrilas, hipercontração, atrofia ou perda das mesmas, como havia sido relatado por vários autores^{1,101,116,127}. Salientamos que em nenhum dos nossos casos a desestruturação focal de miofilamentos esteve presente em quantidade de fibras suficiente para o diagnóstico de miopatias que cursam especificamente com essa alteração, quais sejam, "minicore" e "central core". Idêntico comentário aplica-se ao encontro esporádico de corpo citoplasmático [Figura 31], no caso 17; corpo filamentoso [Figura 31], vacúolos autofágicos, no caso 4 e corpúsculos nemalínicos [Figura 34] no caso 19. Tais estruturas, quando em quantidades significativas, tipificam respectivamente, a neuromiopia a corpos citoplasmáticos, a miopia a corpo

filamentoso, as miopatias vacuolares e a miopatia nemalínica.

A propósito, Segawa e col (1973) [apud Nonaka e col¹¹⁶ (1981)] tiveram um caso diagnosticado como DMC-U, no qual encontraram raras fibras com corpos nemalínicos. Essas foram demonstradas através da histoquímica e da ultraestrutura. No caso 19, a citada alteração não foi observada em nível histoquímico, mas apenas em duas fibras da amostra de músculo, ao exame por microscopia eletrônica.

Espessamento e replicação da membrana basal de capilares intramusculares foram documentados em casos de DMD, distrofia muscular fácio-escápulo-umeral e das cinturas dos membros⁵⁴, assim como na DMC-F¹⁶¹ e em nosso caso 23 [Figura 36] de S.MDC. O significado desses achados permanece obscuro, mas Sugino e col¹⁶¹ (1991) sugeriram que as alterações vasculares na DMC-F seriam fatores atuantes na degeneração muscular e responsáveis pela progressão clínica da doença.

Aspectos clínicos e de exames complementares adicionais permitiram ampliar o espectro fenotípico da DMC para além dos tipos físicos já mencionados. Dentre os aspectos clínicos, a avaliação mental qualitativa mostrou normalidade em 77,7% dos casos e retardo mental em 22,2%.

Retardo mental com severa deficiência na aquisição da linguagem foi pré-requisito diagnóstico nos primeiros casos descritos de DMC-F⁴⁹. Os casos 20 e 23 coincidiam plenamente nesse aspecto e também em relação a convulsões. Estas estiveram presentes em metade dos casos de DMC-F⁵¹. Outros autores^{148,189}, porém, encontraram percentagem menor de manifestações

epilépticas¹⁴⁸. Nossos casos tiveram EEGs de sono anormais, com espículas e ondas agudas bilaterais (caso 23) e espículas parieto-occipitais bilaterais (caso 20), semelhante ao destacado em publicação anterior¹¹⁷. Foram apenas esses os EEGs anormais da amostragem de 24 casos de nossa casuística.

Retardo mental foi observado, em nível clínico em outros 4 pacientes (casos 10, 12, 25 e 26). No caso 26 havia distúrbios de linguagem; nos casos 10, 12 e 25 havia distúrbio de aprendizagem com múltiplas repetências. Duas pacientes (casos 10 e 12) foram avaliadas por testes WISC e Colúmbia, que concluíram por retardo mental moderado em ambas; no caso 10 os testes WISC mostraram também retardo moderado.

Dos seis casos com retardo mental, três (casos 12, 25 e 26) tiveram TCC normais, enquanto em outros três (casos 10, 20 e 23), as TCCs mostravam múltiplas anormalidades. Por outro lado, três pacientes com TCC anormais não apresentavam retardo mental (casos 9, 19 e 21).

As alterações encontradas em TCC nos pacientes sem retardo mental, foram hipodensidade da substância branca cerebral (caso 19) e imagens sugestivas de atrofia cerebelar (casos 9 e 21), expressas como cisterna magna ampla e aumento discreto do IV ventrículo.

A associação de DMC e hipodensidade da substância branca cerebral, revelada pela TCC, é conhecida desde o trabalho de Bernier e col¹⁴ (1979) e foi encontrada em 40% das DMC-F51. A DMC com leucoencefalopatia pode cursar com inteligência normal^{14,17,18,38,111,167,187}, como no caso 19, ou com

inteligência subnormal^{37,169}. Em relação a esse caso, é interessante observar que a hipodensidade da substância branca foi encontrada em TCC realizada quando a criança tinha 15 meses. Yoshioka & Saiwai¹⁹⁰ (1988) encontraram 42% de tais alterações em seus casos de DMC-F, sendo que 91% em crianças com menos de dois anos de idade. Há evidências de que a leucoencefalopatia na DMC-F seja por atraso na mielinização, uma vez que houve melhora desse aspecto em TCC repetidas e que essa melhora se dava na mesma sequência da mielinização normal, do lobo occipital para o frontal^{187,190}. Não dispomos de TCC repetidas em nosso caso 19, para avaliar a evolução da leucoencefalopatia; entretanto, faz-se necessário salientar que esse caso não preenche os requisitos diagnósticos para DMC-F, por causa da normalidade mental. Poderíamos enquadrá-lo no tipo intermediário de DMC^{17,166,167}, ou simplesmente, DMC com leucoencefalopatia¹⁵⁶.

Anormalidades tomográficas limitadas ao cerebelo foram encontradas na DMC¹⁶⁹, como ocorreu em nossos casos 9 e 21, porém, contrastando com a maior frequência de alterações cerebrais isoladas ou cérebro-cerebelares¹⁶⁹. Knubley & Bertorini⁸¹ (1988) publicaram caso de DMC benigna, inteligência normal e TCC mostrando atrofia cerebelar. Exame de RMN confirmou a atrofia do verme cerebelar, com normalidade das demais estruturas do SNC.

Em nenhum dos nossos casos observamos macrocefalia ou microcefalia, embora as Tabelas V e VI mostrem uma tendência a valores de perímetro craniano abaixo da média. Dados semelhantes foram observados por Fukuyama e col⁵¹ (1981). Para esses autores,

casos de DMC com hidrocefalia ou macrocrania teriam mecanismos patogênicos diferentes da DMC-F. Na revisão de Dobyns e col²⁹ (1985) perímetros cranianos normais ou aumentados caracterizam a SWW e a S.MOC, embora casos de microcefalia tivessem sido encontrados, após tratamento com derivação líquórica. Sinais de hidrocefalia estiveram presentes nos casos de Santavuori e col¹⁴³ (1989) ou seja, casos de D.MOC.

Nos casos 10, 20 e 21, além de anormalidades tomográficas, foram encontradas afecção ocular em todos. Foram considerados casos de S.MOC, pois a combinação de DMC, afecção cerebral e ocular pode ser encontrada na D.MOC, SWW e DMC-F¹⁸⁶.

No caso 10 a avaliação oftalmológica inicial mostrou microcórnea e levantou a hipótese de glaucoma, motivada por escavação acentuada de papilas ópticas. Entretanto, reavaliações posteriores não confirmaram glaucoma. Nos casos 20 e 23, a afecção ocular, mais complexa, expressava-se por alta miopia, estrabismo e nistagmo em ambos os casos e atrofia de papilas ópticas em um deles (caso 23). Essas alterações sugerem anomalias do desenvolvimento^{135,186} e como tal se manifestam por diversos graus de severidade^{135,186}.

Interessante as anormalidades do PEV, (por flash) encontradas no caso 23: prolongamento discreto de P100 e sua amplitude anormalmente elevada. Esse último aspecto foi salientado nos casos de D.MOC e tido como dado diferencial com a DMC-F¹⁴³. A alta miopia seria dado constante na D.MOC¹⁴³, enquanto que menos frequente na DMC-F^{143,186}.

Quando consideramos as alterações encontradas à TCC, nos casos 10, 20 e 23, observamos que nesses dois últimos elas foram mais intensas que no primeiro. No caso 10 havia alargamento dos giros corticais, cava do septo pelúcido e hipoplasia do corpo caloso. No caso 20 predominaram as anormalidades do cerebelo e tronco cerebral, embora com discretos sinais de atrofia cerebral. Entretanto, no caso 23, ao lado de achados semelhantes ao anterior, havia hipodensidade da substância branca cerebral e dilatação moderada dos ventrículos laterais. Acreditamos que o estudo desses casos, com o método da RMN, poderia acrescentar informações importantes, sobre a anatomia cortical, in vivo.

Relatos de RMN são escassos na S.MOC¹⁵⁵, na DMC não Fukuyama¹⁶⁶ ou na DMC-F81,155,159,188, mas suficientes para mostrar que o método permite nítida avaliação da displasia cortical cerebral e/ou cerebelar. A displasia cortical do tipo paquigiria e/ou micropoligiria no cérebro e micropoligiria cerebelar são comuns na DMC-F51,76,162,164. A lissencefalia tipo II em combinação com a DMC faz parte dos critérios necessários para o diagnóstico da SWW e S.MOC, na atualidade^{30,31}. Portanto, procurar anomalias corticais, pelo método mais sensível de diagnóstico, atualmente a RMN¹⁵⁵, pode ser de grande interesse na classificação dos casos de DMC. O método permitirá classificá-los como DMC com leucoencefalopatia exclusivamente, DMC com displasia cortical e leucoencefalopatia, DMC com displasia cortical apenas.

Em função dos métodos empregados na pesquisa, tivemos 18 casos de DMC "pura". Isto significa ausência de epilepsia ou retardo mental, pela avaliação clínica, em todos; assim como

normalidade do EEG e da TCC em todos, com exceção dos casos 7, 11 e 22. A conotação DMC "pura"⁹³, a nosso ver, é de interesse e deve ser mantida, pois enquanto mostra a possibilidade de casos com afecção isolada do músculo esquelético, obriga-nos a procura de métodos sempre mais eficientes e sensíveis para o diagnóstico de afecção cerebral e/ou ocular. Nesse sentido, indicamos ulterior avaliação mental quantitativa e exame oftalmológico sistemático nos pacientes da casuística. Os casos 7, 11 e 22, contudo, não poderão ser avaliados. Houve perda de seguimento (casos 11 e 22) e um óbito.

Afirmações na literatura sugerem que a DMC típica dos países ocidentais é caracteristicamente "pura"¹⁷⁸. Entretanto, observamos que o emprego sistemático de avaliações intelectuais quantitativas e do exame de TCC nas casuísticas ocidentais, têm aumentado a detecção de afecções subclínicas¹⁶⁹, mostrando que parte da casuística ocidental da DMC corresponderia à mioencefalopatia e não à DMC "pura".

Vinte pacientes submeteram-se ao ECG, havendo normalidade em 65%. Em sete casos (35%) encontramos anormalidades compatíveis com bloqueio de condução, sobrecarga ventricular direita ou esquerda, sobrecarga do átrio esquerdo, arritmia sinusal e hipertrofia septal. Esses dados estão a exigir investigação cardiológica adequada e completa. A literatura sobre o coração na DMC é escassa, havendo referências de ECG normais^{32,101,121,132,159}, sobrecarga biventricular^{90,121}, fibrose do miocárdio^{106,109} e sobrecarga ventricular esquerda⁸³. Goebel e col¹⁵⁶ (1980) descreveram uma família com cinco casos de

DMC, três com sobrecarga ventricular direita e morte por insuficiência cardíaca em dois. Há citação única na literatura de anomalia cardíaca congênita e DMC-F51.

Para a análise dos dados familiares esbarramos como desconhecimento da causa de óbito de alguns indivíduos, não tendo maí os de averiguar se eram ou não afetados. Assim, analisaremos considerando as duas possibilidades.

Segundo Smith (1959) [apud Beiguelman¹³ (1981)] a análise dos dados familiares deve demonstrar que, para aceitarmos a hipótese de herança autossômica recessiva, o número de indivíduos anômalos nas irmandades não é significantemente menor que o esperado segundo a averiguação completa, nem significantemente maior que o esperado segundo a averiguação simples. Assim, considerando serem os indivíduos que foram a óbito, como normais, através da averiguação completa (técnica de Hogben, 1935) [apud Beiguelman¹³ (1981)], temos que não houve desvio significativo do número esperado de anômalos (qui-quadrado = 2,541; $0,70 < P < 0,80$). Pela técnica de averiguação simples de Haldane (1937) [apud Beiguelman¹³ (1981)] não podemos aceitar a hipótese de herança autossômica recessiva (qui-quadrado = 9,902; $P < 0,01$), sendo a frequência observada muito inferior à esperada.

Por outro lado, se considerarmos os indivíduos que evoluíram para óbito como afetados, segundo a averiguação completa, também não há diferença significativa entre o número de anômalos observados e o esperado (qui-quadrado = 9,642; $0,05 < P < 0,10$), ocorrendo o mesmo em relação à averiguação simples (qui-

quadrado = 1,301; $0,20 < F < 0,30$).

Esse impasse, contudo, pode ser contornado acrescentando-se a informação de alta taxa de consanguinidade entre os pais dos afetados (21%), a ausência de transmissão vertical e a proporção de afetados homens igual ($P < 0,05$) a de afetados do sexo feminino, fatores que indicam herança autossômica recessiva. A herança autossômica recessiva foi encontrada por vários autores^{29,32,51,93,124,143,149}.

Analisando o tipo de DMC diagnosticado nas genealogias com mais de um afetado, examinados por nós, encontramos concordância em três genealogias. Em duas, dois irmãos tinham diagnóstico de DMC "pura". Em uma, dois primos em quarto grau expressavam a S.MOC. Em uma genealogia havia um afetado com DMC "pura" e outro com DMC e retardo mental, portanto casos discordantes.

Diante do exposto em relação à variedade de tipos físicos na DMC e do espectro de comprometimento cerebral e/ou ocular obtidos nos nossos casos, e na literatura, a questão se a DMC é uma síndrome com variantes ou várias síndromes parece-nos melhor respondida com a indicação de heterogeneidade de afecções.

Em consequência, o estudo de casos de DMC, além de seus aspectos musculares, deve ser obrigatório na prática clínica; deverão ser consideradas as manifestações fenotípicas de afecção cerebral e/ou ocular.

CONCLUSÕES

01. Em relação aos aspectos gestacionais, os movimentos e a apresentação do feto foram relevantes, fornecendo indícios de que a miopatia se iniciara intra-útero em 55% dos casos.
02. A co-natalidade do processo miopático foi evidenciada por: hipotonia (70%), diminuição dos movimentos espontâneos (18%), deformidades e contraturas (18%), sucção fraca (14%) e dificuldade à deglutição (3%). Enfatizando a precocidade da afecção muscular, encontramos atraso nas aquisições das etapas do desenvolvimento motor, em todos os casos. Além disso, 25% dos pacientes não adquiriram a marcha e 14% iniciaram-na aos três e seis anos de idade.
03. Em avaliação clínica inicial classificamos os casos nos seguintes tipos físicos: atônico (48%), atônico-esclerótico (14%), longilíneo (29%) e mioencefalopático (7%). Cada tipo comportou variações na severidade das manifestações clínicas. Ao longo do acompanhamento, por período de 36,8 meses, em média, percebemos a necessidade de reclassificação de cinco casos. Inicialmente do tipo atônico, evoluíram para os tipos atônico-esclerótico (três casos) e longilíneo (dois casos). Portanto, o tipo físico sintetizava o quadro semiológico num determinado momento evolutivo da DMC.

04. Como manifestações indicativas de que a afecção muscular estava associada a comprometimento do SNC, observamos retardo mental em 22% e epilepsia em 7%.
05. Afecção ocular esteve presente em 11% da casuística, expressa por microcórnea, miopia superior a -6 dioptrias, estrabismo, nistagmo e atrofia de papilas ópticas.
06. Dos exames complementares específicos para definição da doença muscular, encontramos: anormalidades na atividade de CPK ou ALD em 70% dos casos. Os aumentos da CPK foram, na maioria, de até 10 vezes o valor normal, mas ultrapassaram-no em cinco casos. Quatro deles apresentavam afecção cerebral concomitante à miopatia. A eletromiografia diagnosticou processo miopático e normalidade das velocidades de condução nervosa, respectivamente, em 88% e 59% dos casos. Entretanto, foi a biópsia muscular o exame decisivo para o diagnóstico.
07. Todas as biópsias do músculo bíceps braquial mostraram alterações distróficas, evidentes nas colorações de rotina. Tais alterações compreenderam fibrose do perimísio e endomísio, presença de adipócitos maduros, variação do diâmetro de fibras musculares e centralização nuclear, em graus variados, leve (dois casos), moderado (15 casos) e

severo (nove casos). Necrose de fibras musculares, com ou sem fagocitose e regeneração de fibras musculares foram achados pouco frequentes.

A distribuição dos tipos de fibras musculares pela ATPase miosínica evidenciou afecção não seletiva das fibras musculares tipo I e II. Predominância de tipos de fibras foi observada em 47% dos casos. Houve predomínio de fibras tipo I em sete casos e de fibras tipo II em três casos.

As técnicas histoquímicas e a análise ultra-estrutural do músculo permitiram excluir as miopatias estruturais como diagnóstico diferencial.

As alterações ultra-estruturais encontradas reforçaram o diagnóstico de distrofia muscular pela observação sistemática de: fibras colágenas em número aumentado entre as fibras musculares; intensa variação do diâmetro das fibras musculares, e alterações dos sarcômeros e das miofibrilas.

A ultramicroscopia permitiu melhor avaliar fibras musculares diminutas, algumas das quais se apresentaram com características morfológicas normais. Outras apresentavam núcleo e nucléolos proeminentes, pouco material miofibrilar, abundante retículo endoplasmático rugoso e triades, sugerindo fibras fetais.

08. A TCC indicava afecção cerebral em 16% dos exames realizados, evidenciando hipodensidade difusa da substância branca periventricular em 4% e anormalidades múltiplas em 12%. Em 8%

dos exames a TCC sugeriu atrofia cerebelar.

O EEG foi anormal apenas naqueles dois casos com epilepsia.

09. A constatação de vários tipos de anormalidades no ECG de 20/27 casos (35%), exige aprofundamento diagnóstico, uma vez que, na literatura da DMC, não há informações sobre o estudo sistemático da função cardíaca.
10. Com base nas variações fenotípicas 18/27 casos foram classificados em DMC "pura", 6/27 em DMC com afecção cerebral e 3/27 casos em DMC com afecção cérebro-ocular.
11. A expressão fenotípica em irmandades mostrou coincidência de DMC "pura" em duas delas, cada uma com dois casos. Em uma irmandade houve discordância, pela observação de um caso de DMC "pura" e um de DMC com afecção cerebral. Dois primos de terceiro grau, apresentaram DMC com afecção cérebro-ocular. A avaliação dos aspectos genéticos sugerem herança autossômica recessiva.

RESUMO

Analizamos 27 casos de DMC no período de 1982-91 que representaram 5,9% das afecções neuromusculares estudadas com biópsia muscular no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Pesquisamos sobre antecedentes gestacionais e obstétricos dos pacientes, suas condições de nascimento e desenvolvimento neuromotor. Procuramos informações sobre doenças semelhantes entre os familiares e elaboramos heredogramas. Submetemos os pacientes ao exame físico e neurológico, a exames de enzimas séricas, eletroneuromiograma e biópsia muscular. As biópsias musculares foram examinadas no microscópio óptico e eletrônico.

A possibilidade de comprometimento associado do SNC foi investigada através de EEG, TCC e avaliação mental.

O objetivo foi descrever variáveis clínicas e neurológicas e exames subsidiários. Em função dos tipos físicos e das avaliações complementares, descrevemos as variações fenotípicas encontradas: DMC "pura", DMC com afecção cerebral e DMC com afecção cérebro-ocular.

Conclusões da pesquisa:

A DMC esteve presente intra-útero em 55% dos casos.

As manifestações congênitas da miopatia foram: hipotonia (70%), diminuição de movimentos espontâneos (18%), deformidades e contraturas (18%), sucção fraca (14%), dificuldade à deglutição (3%) e atraso neuromotor (100%).

Os tipos físicos encontrados no início do seguimento clínico foram: atônico (48%), atônico-esclerótico (14%), longilíneo (29%) e mioencefalopático (7%). Houve variação quanto

à intensidade das manifestações clínicas de caso a caso e ao longo da evolução.

Dentre as manifestações indicativas de comprometimento do SNC estão: retardo mental (22%), epilepsia (7%), TCC com hipodensidade da substância branca periventricular (4%), atrofia cerebelar (8%) e anormalidades múltiplas (12%).

Afecção ocular ocorreu em 11% dos casos, expressa por microcórnea, miopia intensa, estrabismo, nistagmo e atrofia de papilas ópticas.

CFK ou ALD em níveis aumentados foram encontradas em 70% dos casos. Quatro em cinco casos com níveis acima de 10 vezes o normal eram de DMC associada a afecção cerebral.

O EMG diagnosticou processo miopático em 88% dos casos, mas foi a biópsia que decidiu o diagnóstico pela distrofia muscular.

A histoquímica muscular e a ultra-estrutura permitiram excluir os diagnósticos diferenciais com outras miopatias congênitas. A ultramicroscopia evidenciou fibras diminutas com características fetais.

Anormalidades em 35% dos ECGs sugerem a necessidade de prosseguir com a avaliação cardiológica dos pacientes.

Tendo como base as variações fenotípicas encontramos: 18/27 casos de DMC "pura", 6/27 de DMC com afecção cerebral e 3/27 casos de DMC com afecção cérebro-ocular.

Encontramos concordância de DMC "pura" em casos de duas irmandades e de DMC com afecção cérebro-ocular em dois casos entre primos. Houve discordância quanto ao tipo de DMC entre dois

irmãos.

Os aspectos genéticos da casuística sugerem herança autossômica recessiva.

SUMMARY

Congenital muscular dystrophy (CMD) is characterized by generalized weakness, hypotonia at birth, joint contractures, delayed motor development and features of dystrophy in the muscle biopsy.

The clinical severity of CMD may vary substantially. Apart from the "pure" form of CMD, there are cases of "CMD plus":

- * diffuse subcortical hypodensity on CT scan in the presence of

- . normal intelligence
- . mild mental retardation and epilepsy
- . epilepsy and rapidly progressive dementia

- * developmental anomalies of the eyes and brain in the context of

- . Fukuyama CMD
- . muscle, eye and brain disease
- . cerebro-ocular dysplasia-muscular dystrophy
- . Walker-Warburg syndrome

There may be different clinical syndromes or clinical subtypes of the same congenital disease.

The etiology and pathophysiology of the CMD syndromes are unknown, but genetic studies provide evidence of autosomal recessive inheritance in the majority of familial cases. At present, a genetic or molecular marker are not available.

We analyzed 435 muscle biopsies in a period of a decade from Neuromuscular Disease Outpatient Clinic in UNICAMP University Hospital and selected 26 for this study.

CMD diagnosis was based on clinical data, muscle enzymes samples, electrophysiological examination and muscle biopsy.

Muscle biopsy specimens were frozen in liquid nitrogen and fixed in glutaraldehyde. Fresh-frozen sections for light microscopy were stained with haematoxylin and eosin and Gomori's trichrome. They were also stained for glycogen (PAS), fat (ORO) and for enzymes (NADH-TR, SDH, ATPase at pH 9.4 and 4.6). Araldite-embedded samples of muscle were analysed in a Zeiss EM 10A electron microscope.

After the diagnosis of CMD, the patients were investigated for epilepsy and intellectual impairment. They were submitted to EEG examination and cerebral CT scan.

The main conclusions drawn from the study of our cases are:

1. Fetal movements and presentation as recorded in the obstetric history suggested that myopathy was already present in-utero in 55% of cases.

2. Informations from anamneses revealed hypotonia in 70% of cases, and also decrease in spontaneous movements (18%); deformities and contractures (18%); poor suction (14%), and poor swallowing (3%). There was delay in the acquisition of motor milestones in all cases; 14% of patientes became ambulatory between 3 and 6 years-old, and 25% never did.

3. The patientes could be classified into physical stereotypes, with were useful as a synthesis of the semiological picture at a given time in the course of the disease. On initial

examination 48% belonged to the atonic type; 14% of the atonic-sclerotic; 29% to the longelineal and 7% to the myoencephalopathic type. In each type there were variations in severity. During follow-up which lasted on average 36,8 months, 5 cases of atonic type needed reclassification into the atonic-sclerotic (3) and longelineal varieties (2 cases).

4. There was mental retardation in 22% and epilepsy in 7% of cases, both indicative of an associated CNS involvement.

5. Ocular disturbances including microcornea, myopia greater than -6, squint, nystagmus and optic atrophy were present in 11% of cases.

6. Regarding laboratory tests, abnormal serum levels of muscle enzymes were found in 74% of cases. CPK was usually under ten times, but was 10 times higher in 5 cases, of which 4 had concomitant cerebral dysfunction. EMG yielded myopathic findings and normal nerve conduction velocities in 88% and 59% of examined cases, respectively. Muscle biopsy was critical for the diagnosis in all cases.

7. Histopathological examination of the biceps brachii muscle on cryostat sections stained with H & E and TRI obvious revealed dystrophic changes in all patients. There was fibrosis of perimisium and endomisium often with adipocytes, variation in muscle fibre diameter, and central nuclei. Theses myopathic changes were tentatively classified as slight (2 cases), moderate (15) and intense (9). Muscle fibre necrosis, phagocytosis or regenerations were as a rule infrequent in most cases. The ATPase reaction showed that types I and II were equally affected. There

was fibre type predominance in 47% of cases (7 cases type I and 3 cases type II). Ultrastructural observations basically confirmed the light microscopical findings, and further showed irregularities in the structure and orientation of miofibrils, Z-line streaming, and a variety of minor non-specific changes such as occasional nemaline rods, cytoplasmic bodies, and loss of contractile elements. In some cases there were scattered minute muscle fibres, of which some were like miniature normal fibres, while others were barely recognizable as such by the presence of a basal lamina, sparse myofilaments, Z-line material, and triads. The nucleus was often centrally located with prominent nucleoli, suggesting similarity to fetal muscle fibres.

8. The CT scan was abnormal in 16% of cases, and showed diffuse hypodensity of the periventricular white matter in 4%, multiple abnormalities in 12%, and a larger than normal cisterna magna in 8%. EEG was abnormal only in two cases with epilepsy, being normal in the remaining 22 patients in which it was done.

9. ECG was performed in 20 out of 27 cases, and showed abnormalities in 35%, suggesting that further cardiologic investigations may be warranted.

10. On phenotypical grounds, the 27 cases were classified as "pure" CMD (18); CMD with cerebral involvement (6) and CMD with cerebral and ocular involvement (3). In two sibships there was coincidence of "pure" CMD, two cases being found in each. In another sibship a case of "pure" CMD and CMD with cerebral involvement coexisted. In yet another family two 4th degree cousins had CMD with cerebral and ocular disease.

11. The genetic evidence gathered from the present cases suggest autosomic recessive inheritance.

Referências Bibliográficas

001. Afifi, A; Zellweger, H; McCormick, WF & Mergner, W - Congenital muscular dystrophy: light and electron microscopic observations. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 32:273-80, 1969.
002. Arikawa, E; Ishihara, T; Nonaka, I; Sugita, H & Arahata, K - Immunocytochemical analysis of dystrophin in congenital muscular dystrophy. J Neurol Sci, 105:79-87, 1991.
003. Balestrini, MR; Mora, M & Daniel, S - Congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement (Fukuyama disease). Acta Neurol (Naples), 37:256, 1982.
004. Banker, BQ - Congenital muscular dystrophy. Em Engel AG & Banker BQ (eds): Myology, McGraw Hill, New York, p. 1367-82, 1986.
005. Banker, BQ; Victor, M & Adams, RD - Arthrogryposis multiplex due to congenital muscular dystrophy. Brain, 80:319-34, 1957.
006. Bassoe, MH - Familial congenital muscular dystrophy with gonadal dysgenesis. J Clin Endocrinol, 16:1614-21, 1956.

007. Batten, FE - Case of myositis fibrosa, with pathological examination. Trans Clin Soc Lond, 37:12-22, 1903.
008. Batten, FE - Myositis fibrosa. Br Med J, 2:1333, 1903.
009. Batten, FE - Three cases of myopathy, infantile type. Brain, 26:147-8, 1903.
010. Batten, FE - Simple atrophic type of myopathy: so-called "myatonia congenita" or "amyotonia congenita". Proc Roy Soc Med, 4:100-3, 1910-1911.
011. Batten, FE - Progressive spinal muscular atrophy of infants and young children. Brain, 33:434-63, 1911.
012. Batten, FE - Myopathy. Simple atrophic type. Proc Roy Soc Med, 8:69, 1915.
013. Beiguelman, B - Comparação de proporções pelo teste do qui-quadrado. Em Genética Médica, Vol. 2, Edart, SP, p. 191-224, 1981.
014. Bernier, JP; Brooke, MH; Naidich, TP & Carroll, JE - Myoencephalopathy: cerebral hypomyelination revealed by CT scan of the head in a muscle disease. Trans Am Neurol Assoc, 104:244-6, 1979.

015. Bordarier, C; Aicardi, J & Goutieres F - Congenital hydrocephalus and eye abnormalities with severe developmental brain defects: Warburg's syndrome. Ann Neurol, 16:60-5, 1984.
016. Brooke, MH - Congenital (more or less) muscle diseases. In A clinician's view of neuromuscular diseases. Williams & Wilkins, Baltimore, p. 340-80, 1986.
017. Castro-Gago, M; Diaz-Cardama, I; Monasterio, L; Fuster, M; Perez-Becerra, E & Peña, J - Congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement: an intermediate form? Ann (Houston), 7:5-12, 1985.
018. Castro-Gago & Peña-Guitián, J - Congenital muscular dystrophy of a non-Fukuyama type with characteristic CT images (letter) Brain Dev, 10:60, 1988.
019. Cazzato, G & Walton, JN - The pathology of the muscle spindle. A study of biopsy material in various muscular and neuromuscular diseases. J Neurol Sci, 7:15-70, 1968.
020. Chemke, J; Czernobilsky, B; Mundel, G & Barishak, YR - A familial syndrome of central nervous system and ocular malformations. Clin Genet, 7:1-7, 1975.

021. Chijiwa, T; Nishimura, M; Inomata, H; Yamana, T; Narazaki, D & Kurokawa, T - Ocular manifestations of congenital muscular dystrophy (Fukuyama type). Ann Ophthalmol, 15:921-8, 1983.
022. Collier, J & Holmes, G - The pathological examination of two cases of amyotonia congenita with the clinical description of a fresh case. Brain, 32:269-84, 1909.
023. Councilman, WT & Dunn, CH - Myatonia congenita: a report of a case with autopsy. Am J Dis Child, 2:340-55, 1911.
024. Damska, M; Wisniewski, K & Sher, JH - Lissencephaly: two distinct clinico-pathological types. Brain Dev, 5:302-10, 1983.
025. D'Attoma, G; Colucci, G & Gennari, GC - Contributo clinico casistico alla conoscenza della distrofia muscolare congenita tipo "De Lange". Minerva Pediatr, 22:21-4, 1970.
026. De Lange, C - Studien über angeborene lahmungen BZW. Angeborene hypotonie. II Über die angeborenen oder frühinfantilen Form der Dystrophie musculorum progressive (Erb). Acta Paediatr (Upsala), 20(suppl 3):33-51, 1937.

027. De Faillette, L; Aicardi, J & Goutières, F - Ullrich's congenital atonic sclerotic muscular dystrophy. A case report. J Neurol, 236:108-110, 1989.
028. Dobyns, WB; Gilbert, EF & Opitz, JM - Further comments on the lissencephaly syndromes. Am J Med Genet, 22:197-211, 1985.
029. Dobyns, WB; Kirkpatrick, JB; Hittner, HM; Roberts, RM & Kretzer, FL - Syndrome with lissencephaly II: Walker-Warburg and cerebro-oculo-muscular syndromes and a new syndrome with type II lissencephaly. Am J Med Genet, 22:157-95, 1985.
030. Dobyns, WB; Pagon, RA; Armstrong, D; Curry, CJR; Greenberg, F; Grix, A; Laxova, R; Robinow, M & Zimmerman, RA - New diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. Am J Hum Genet, 39:A 59, 1986.
031. Dobyns, WB; Pagon, RA; Armstrong, D; Curry, CJR; Greenberg, F; Grix, A; Holmes, LB; Laxova, R; Michels, VV; Robinow, M & Zimmerman, RA - Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. Am J Med Genet, 32:195-210, 1989.
032. Donner, M; Rapola, J & Somer, H - Congenital muscular dystrophy: a clinico-pathological and follow-up study of 15 patients. Neuropediatrics, 6:239-58, 1975.

033. Dubowitz, V - Otros transtornos neuromusculares. Em El niño hipotónico. Editorial Pediátrica, Barcelona, p. 49-58, 1973.
034. Dubowitz, V - The muscular dystrophies. Em Muscle biopsy: a practical approach. Baillière Tindall, England, p. 289-404, 1985.
035. Dubowitz, V - Minimal changes myopathy. Em Muscle biopsy: a practical approach, pp 463-4, 644-6, 654-5, 1985.
036. Echenne, B - Congenital muscular dystrophy of non-Fukuyama type. Brain Dev, 10:397, 1988.
037. Echenne, B; Arthuis, M; Billard, C; Campos-Castello, J; Castel, Y; Dulac, O; Fontan, D; Gauthier, A; Kulakowski, S; De Meuron, G; Moore, JR; Nieto-Barrera, M; Pages, M; Parain, D; Pavone, L & Ponsot, G - Congenital muscular dystrophy and cerebral CT scan anomalies. Results of a collaborative study of the Société de Neurologie Infantile. J Neurol Sci, 75:7-22, 1986.
038. Echenne, B; Astruc, J; Brunel, D; Pages, M; Baldet, F & Martinazzo, G - Congenital muscular dystrophy and rigid spine syndrome. Neuropediatrics, 14:97-101, 1983.

039. Echenne, B; Pages, M & Marty-Double, C - Congenital muscular dystrophy with cerebral white matter spongiosis. Brain Dev, 6:491-5, 1984.
038. Egger, J; Kendall, BE; Erdohazi, M; Lake, BD; Wilson, J & Brett, EM - Involvement of the central nervous system in congenital muscular dystrophies. Dev Med Child Neurol, 25:32-42, 1983.
041. Farber, S & Craig, JM - Clinical pathological conference. J Pediatr, 53:744-50, 1958.
042. Federico, A; Dotti, MT; Malandrini, A; Guazzi, GC; Hayek, G; Simonati, A; Rizzuto, N & Toti, P - Cerebro-ocular dysplasia and muscular dystrophy: report of two cases. Neuropediatrics, 19:107-12, 1988.
043. Fenichel, GM - Congenital muscular dystrophies. Neurol Clin, 6:519-28, 1988.
044. Fernandez, M; Pacheco, M; Baraizar, C & Prats, JM - Distrofia muscular congênita atônico-esclerótica (enfermedad de Ullrich). Neurologia, 6:259-62, 1991.
045. Fidzianska, A; Goebel, HH; Lenard, HG & Heckmann C - Congenital muscular dystrophy (CMD). A collagen formative disease? J Neurol Sci, 55:79-90, 1982.

046. Fine, JD; Stenn, J; Johnson, L; Wright, T; Bock, HGO & Horiguchi, Y - Autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex. Generalised phenotypic features suggestive of junctional or dystrophic epidermolysis bullosa and association with neuromuscular diseases. Arch Dermatol, 125:931-8, 1989.
047. Finkelburg - Anatomischer Befund bei progressiver Muskeldystrophie in den ersten Lebensjahren. Dtsch Z Nervenheilk, 35:453-60, 1908.
048. Fontaine, JL; Graveleau, D; Houlllemare, L & Laplane, R - Les myopathies congénitales. A propos de 2 observations. Ann Pediatr (Paris), 41:1563-8, 1965.
049. Fukuyama, Y, Kawazura, M & Haruna, H - A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. Report of fifteen cases. Paediatr (Univ Tokyo), 4:5-8, 1960.
050. Fukuyama, Y & Osawa, M - A genetic study of the Fukuyama type congenital muscular dystrophy. Brain Dev, 6:373-90, 1984.
051. Fukuyama, Y; Osawa, M & Suzuki, H - Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type. Clinical, genetic and pathological considerations. Brain Dev, 3:1-29, 1981.

052. Furukawa, T & Toyokura, Y - Congenital, hypotonic-sclerotic muscular dystrophy. J Med Genet, 14:426-9, 1977.
053. Gamstorp, I - Characteristic clinical findings in some neurogenic myopathies and in some myogenic myopathies causing muscular weakness, hypotonia and atrophy in infancy and early childhood. Birth Defects, 7:72-81, 1971.
054. Goebel, HH; Fridzianska, A & Hedemann, C - Electron microscopy of muscular dystrophy. Ed Adachi, M & Sher, JH (eds). Neuromuscular disease. Igaku-Shoin, Tokyo, p. 144-81, 1990.
055. Goebel, HH; Fridzianska, A; Lenard, HG; Osse, G & Hori, A - A morphological study of non-japanese congenital muscular dystrophy associated with cerebral lesions. Brain Dev, 5:292-301, 1983.
056. Goebel, HH; Lenard, HG; Langenbeck, U & Mehl, B - A form of congenital muscular dystrophy. Brain Dev, 2:387-400, 1980.
057. Gordon, N - Muscle and brain disease. Dev Med Child Neurol, 30:546-9, 1988.

058. Greenfield, JG; Cornman, T & Shy, GM - The prognostic value of the muscle biopsy in the "floppy infant". Brain, 81:461-484, 1958.
059. Greenfield, JG & Stern, RD - The anatomical identify of the Werdnig-Hoffmann and Oppenheim forms of infantile muscular atrophy. Brain, 50:652-86, 1927.
060. Gubbay, SS; Walton, JN & Pearce, GW - Clinical and pathological study of a case of congenital muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 29:500-8, 1966.
061. Hanefeld, F; Christen, HJ & Meyer, R - Cerebro-ocular disturbances in children with neuromuscular disorders. Neuropadiatr, 18:114, 1987.
062. Hansson, O; Kristensson, K; Lycke, E; Solimar, L & Sourander, P - Generalized myopathy and cerebral malformations possibly related to an enteroviral infection. Acta Paediatr Scand, 64:881-5, 1975.
063. Haushalter, P - Sur la myotonie congénitale (maladie d'Oppenheim). Arch Med Enf, 23:133-44, 1920.
064. Hayashi, M; Yamashita, S; Miyake, S; Iwamoto, H; Misugi, N & Hayashi N - Congenital muscular dystrophy: two sibling cases with different clinical courses. Brain Dev, 8:224, 1986.

065. Heggie, P; Grossniklaus, HE; Roessmann, U; Chou, SM & Cruse, RF - Cerebro-ocular dysplasia - muscular dystrophy syndrome. Arch Ophthalmol. 105:520-4, 1987.
066. Heyer, R; Ehrich, JHH; Goebel, HH & Brewitt, H - Cerebro-oculo-muskulares syndrom. Monatsschr Kinderheilkd, 132:705, 1984.
067. Heyer, R; Ehrich, JHH; Goebel, HH; Christen, HJ & Hanefeld, F - Congenital muscular dystrophy with cerebral and ocular malformations (cerebro-oculo-muscular syndrome). Brain Dev, 8:614-9, 1986.
068. Honda, Y & Yoshioka, M - Ophthalmological findings of muscular dystrophies: a survey of 53 cases. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 15:236-8, 1978.
069. Howard, R - A case of congenital defect of the muscular system (dystrophia muscularis congenita) and its association with congenital talipes equino-varus. Proc Roy Soc Med, 1:157-66, 1908.
070. Ishikawa, A - Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (letter). Arch Neurol, 39:671, 1982.

071. Itagaki, Y; Saida, K & Sakamoto, Y - Light and electron microscopic study on the benign type of CMD with central nervous system involvement. Brain Dev, 8:216, 1986.
072. Jervis, GA - Progressive muscular dystrophy with extensive demyelination of the brain. J Neuropathol Exp Neurol, 14:376-86, 1955.
073. Jones, R; Khan, R; Hughes, S & Dubowitz, V - Congenital muscular dystrophy. The importance of early diagnosis and orthopaedic management in the long-term prognosis. J Bone Joint Surg [Br], 13-7, 1979.
074. Kalyanaraman, K & Kalyanaraman, UP - Myopathic arthrogryposis with seizures and abnormal electroencephalogram. J Pediatr, 100:247-50, 1982.
075. Kalyanaraman, K; Kalyanaraman, UP & Lee, RH - Autosomal dominant congenital muscular dystrophy (CMD) with possible central nervous system (CNS) involvement. J Neuropathol Exp Neurol, 39:366, 1980.
076. Kamoshita, S; Konishi, Y; Segawa, M & Fukuyama, Y - Congenital muscular dystrophy as a disease of the central nervous system. Arch Neurol - 33:513-5, 1976.

077. Ketelsen, UP; Freund-Molbert, E & Beckmann, R - Klinische und ultrastrukturelle Befunde bei kongenitaler Muskeldystrophie. Monatsschr Kinderheilkd, 119:584-88, 1971.
078. Kihira, S & Nonaka, I - Congenital muscular dystrophy. A histochemical study with morphometric analysis on biopsied muscles. J Neurol Sci, 70:139-49, 1985.
079. Kimura, S; Kobayashi, T; Amemiya, F; Sasaki, Y & Misugi, H - Diaphragm muscle pathology in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. Brain Dev, 12:779-83, 1990.
080. Kletter, G; Evans, OB; Lee, JA; Melvin, B; Yates, AB & Bock, HG - Congenital muscular dystrophy and epidermolysis bullosa simplex. J Pediatr, 114:104-7, 1989.
081. Knubley, MA & Bertorini, T - Congenital muscular dystrophy with cerebellar atrophy. Dev Med Child Neurol, 30:376-83, 1988.
082. Korinthenberg, R; Palm, D; Schlake & Klein, J - Congenital muscular dystrophy, brain malformation and ocular problems (muscle, eye and brain disease) in two german families. Eur J Pediatr, 142:64-8, 1984.

083. Krijgsman, JB; Barth, PG; Stam, FC; Slooff, JL & Jaspar, HHJ - Congenital muscular dystrophy and cerebral dysgenesis in a dutch family. Neuropadiatrie, 11:108-20, 1980.
084. Lebenthal, E; Ben-Bassat, M; Reisner, SH & Seelenfreund, M - Arthrogryposis multiplex congenita - myopathic type. Israel Med Sci, 9:463-8, 1973.
085. Lebenthal, E; Shochet, SB; Adam, S; Seelenfreund, M; Fried, A; Najenson, T; Sandbank, U & Matoth, Y - Arthrogryposis multiplex congenita: twenty-three cases in a arab kindred. Pediatrics, 46:891-9, 1970.
086. Lelong, M; Canlorbe, P; Tan-Vinh, L; Dalloz, JC; Corbin, JL & Vassal, J - Myopathie chez une fille de 9 ans reveillée a la naissance par une hypotonie musculaire generalisée. Arch Fr Pediatr, 19:581-96, 1962.
087. Lenard, HG - Congenital muscular dystrophies. Problems of classification. Acta Paediatr J, 33:256-60, 1991.
088. Lenard, HG & Goebel, HH - Congenital muscular dystrophies and unstructured congenital myopathies. Brain Dev, 2:119-25, 1980.

069. Levesque, J; Lepage, F; Boeswillwald, M & Bruner, J - Deux cas de dystrophie musculaire familiale congénitale simulant une maladie de Werdnig-Hoffmann-Oppenheim. Arch. Fr. Pédiatr., 13:202-7, 1956.
070. Levy, JA; Alegro, MSC; Salum, FNB; Brotto, HW & Levy, A - Distrofia muscular progressiva congênita tipo Fukuyama. Descrição de um caso. Arq. Neuropsiquiatr., 45:188-92, 1987.
071. Lewis, AJ & Besant, DF - Muscular dystrophy in infancy. Report of 2 cases in siblings with diaphragmatic weakness. J. Pediatr., 60:376-84, 1962.
072. Leyten, QH; Gabreels, FJM; Joosten, EMG; Renier, WO; Ter Laak, HJ; Ter Haar, BGA & Stadhouders, AM - An autosomal dominant type of congenital muscular dystrophy. Brain Dev., 8:533-7, 1986.
073. Leyten, QH; Gabreels, FMJ; Renier, WO; Laak, HJT; Sengers, RCA & Mullaart, RA - Congenital muscular dystrophy. J. Pediatr., 115:214-21, 1989.
074. Leyten, QH; Gabreels, FMJ; Renier, WO; Laak, HJT & Mullaart, RA - Congenital muscular dystrophy with eye and brain malformations in seven dutch patients. J. Neurol. Sci., 98 (suppl):437, 1990.

095. Lucking, Th & Otto, HF - Kongenitale Muskeldystrophie. Z Kinderheilkd, 110:59-73, 1971.
096. Macaya, RA; Roig, QM; Sancho, OS; Navarro, FB; Tallada, SM & Olesti, MM - Walker-Warburg syndrome: cerebro-ocular dysgenesis and congenital muscular dystrophy. An Esp. Pediatr, 31:465-9, 1989.
097. Martinelli, P; Gabellini, AS; Ciucci, G; Govoni, E; Vitali, S & Gulli, MR - Congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement: case report. Eur Neurol, 26:17-22, 1987.
098. Matsumoto, T; Mitsudome, A & Nagayama, T - Progressive muscular dystrophy in infancy. Acta Paediatr Jpn, 12:4-8, 1970.
099. Matsumura, K; Shimizu, T; Sunada, Y; Mannen, T; Nonaka, I; Kimura, S & Maruyama, K - Degradation of connectin (fitin) in Fukuyama type congenital muscular dystrophy: immunochemical study with monoclonal antibodies. J Neurol Sci, 98:155-62, 1990.
100. McMenamin, JB; Becker, LE & Murphy, EG - Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. J Pediatr, 101:580-2, 1982.

101. McMenamin, JB; Becker, LE & Murphy, EB - Congenital muscular dystrophy: a clinicopathologic report of 24 cases. J Pediatr, 100:692-7, 1982.
102. Meix, JMA & Pascual-Castroviejo, I - Síndrome de Ullrich. Un trastorno hipotónico de la primera infancia difícil de encuadrar como entidad. An Esp Pediatr, 13:979-84, 1980.
103. Merton, WL & Boyd, SG - Muscle-eye-brain disease (MEB) (letter) Brain Dev, 12:274, 1990.
104. Mielke, R; Lu, JH & Kowalewski, S - Zerebro-okulo-musculares Syndrom. Helv Paediatr Acta, 41:369-76, 1986.
105. Misugi, N & Misugi, K - A histological and electron microscopic study of the muscles of congenital muscular dystrophy: with reference to tubular structure in the endothelial cells. Brain Dev, 2:293, 1980.
106. Miura, K & Shirasawa, H - Congenital muscular dystrophy of the Fukuyama type (FCMD) with severe myocardial fibrosis. A case report with postmortem angiography. Acta Pathol Jpn, 37:1023-35, 1987.

107. Miyake, S; Nishino, T; Hayashi, M; Iwamoto, H & Misugi, N - Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) and Walker-Warburg Syndrome (cerebro-ocular dysgenesis). Brain Dev, 8:218, 1986.
108. Hoerman, P; Fryns, JP; Van Dijck, H & Lauweryns, JM - Congenital muscular dystrophy associated with lethal arthrogryposis multiplex congenita. Virchows Arch [A], 408:43-8, 1985.
109. Murakami, T; Konishi, Y; Takamiya, M & Tsukagoshi, H - Congenital muscular dystrophy associated with micropolyglia. Report of two cases. Acta Pathol Jpn, 25:599-612, 1975.
110. Nihei, K; Kamoshita, S & Atsumi, T - A case of Ullrich's disease (Kongenitale, atonisch-sklerotische Muskeldystrophie). Brain Dev, 1:61-7, 1979.
111. Nogen, AG - Congenital muscle disease and abnormal findings on computerized tomography. Dev Med Child Neurol, 22:658-63, 1980.
112. Nomura, Y; Ehara, M; Yamanaka, T; Arahata, K; Nonaka, I & Segawa, M - Heterogeneity of congenital muscular dystrophy. J Neurol Sci 98 (Suppl):437, 1990.

113. Nonaka, I & Chou, SM - Congenital muscular dystrophy. Em Vinken, PJ & Bruyn, GW (eds). Handbook of Clinical Neurology, vol 41, North-Holland, Amsterdam, p.27-50, 1977.
114. Nonaka, I; Nakamura, Y; Tojo, M; Sugita, H; Ishikawa, T; Awaga, A & Sugiyama, N - Congenital myopathy without specific features (minimal change myopathy). Neuropediatrics, 14:237-41, 1983.
115. Nonaka, I; Sugita, H; Takada, K & Kumagai, K - Muscle histochemistry in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement. Muscle Nerve, 5:102-6, 1982.
116. Nonaka, I; Une, Y; Ishihara, T; Migoshino, S; Nakashima, T & Sugita, H - A clinical and histological study of Ullrich's disease (congenital atonic-sclerotic muscular dystrophy). Neuropediatrics, 12:197-208, 1981.
117. Nucci, A; Silveira, DC & Guerreiro, CAM - Correlation of EEG, computed tomography scan and clinical data in 21 cases of congenital muscular dystrophy. Epilepsia, 32(suppl 1):4, 1991.
118. O'Brien, MD - An infantile muscular dystrophy. Report of a case with autopsy findings. Guy's Hosp Rep, 111:98-106, 1962.

119. Ohtaki, E; Yamaguchi, Y; Yamashita, Y; Matsuishi, T; Terasawa, K; Katafuchi, Y & Nonaka, I - Complete external ophthalmoplegia in a patient with congenital myopathy without specific features (minimal change myopathy). Brain Dev, 12:427-430, 1990.
120. Oliveira, ASB; Gabbai, AA; Kiyomoto, BH & Schmidt, B - Distrofia muscular congênita. Apresentação de 8 casos com evidências de comprometimento do SNC. Rev Paul Med, 108:139-41, 1990.
121. Oliveira, ASB; Gabbai, AA; Kiyomoto, BH; Ferreira Neto, A; Schmidt, B & Lima, JGC - Distrofia muscular congênita. Estudo clínico de 17 pacientes. Arq Neuropsiquiatr, 49:265-71, 1991.
122. Oliveira, ASB; Schmidt, B; Ferreira Neto, A; Kiyomoto, BH; Gabbai, AA & Lima, JGC - Distrofia muscular congênita. Estudo histoquímico do músculo esquelético de 17 pacientes. Arq Neuropsiquiatr, 49:185-91, 1991.
123. Olney, RK & Miller, RG - Inflammatory infiltration in Fukuyama type congenital muscular dystrophy (letter). Muscle Nerve, 6:75-6, 1983.

124. Osawa, M - A genetical and epidemiological study on congenital progressive muscular dystrophy (Fukuyama type). J Inkuo Women's Med Coll, 48: 204-41, 1978.
125. Osawa, M; Arai, Y; Ikenaka, H; Murasugi, H; Sugahara, N; Sumida, S; Okada, N; Shishikura, K; Suzuki, H; Hirayama, Y et al- Fukuyama type congenital progressive muscular dystrophy. Acta Paediatr, 33:261-9, 1971.
126. Osawa, M; Maruyama, H; Hirayama, Y; Suzuki, H; Harada, J; Ogawa, K; Ochiai, E & Fukuyama, Y - Computed tomography in patients with progressive muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol, 22:262, 1980.
127. Otto, HF & Lucking, Th - Congenital Muskeldystrophie Licht und elektronenmikroskopische Befunde. Virchows Arch [A], 352:324-39, 1971.
128. Pagon, RA & Clarren, SK - HARD $\pm$ E: Warburg syndrome (letter). Arch Neurol, 38:66, 1981.
129. Pagon, RA & Clarren, SK; Milam Jr, DF & Hendrickson, AE - Autosomal recessive eye and brain anomalies: Warburg syndrome. J Pediatr, 102:542-6, 1983.

130. Pavone, L; Gullotta, F; Grasso, S & Vannucchi, C - Hydrocephalus, lissencephaly, ocular abnormalities and congenital muscular dystrophy. A Warburg syndrome variant? Neuropediatrics, 17:206-11, 1986.
131. Pearson, CM & Fowler Jr, WS - Hereditary non-progressive muscular dystrophy inducing arthrogryposis syndrome. Brain, 86:75-87, 1963.
132. Peters, ACB; Bots, GTHAM; Roos, RAC & van Gelderen, HH - Fukuyama type congenital muscular dystrophy-two dutch siblings. Brain Dev, 6:406-16, 1984.
133. Pihko, H; Lappi, M; Raitta, C; Sainio, K; Somer, H & Santavuori, P - Ophthalmological findings in muscle-eye-brain (MEB) disease. J Neurol Sci, 98 (Suppl):337, 1990.
134. Posada, IJ; Molina, JA; Ramo, C; Cabello, A & Mateos, F - Distrofia muscular congénita. A propósito de cuatro casos. An Esp Pediatr, 28:157-60, 1988.
135. Raitta, C; Lamminen, M; Santavuori, P & Leisti, J - Ophthalmological findings in a new syndrome with muscle, eye and brain involvement. Acta Ophthalmol (Copenh), 56:465-72, 1978.

136. Ricci, E; Bertini, E; Boldrini, R; Sabatelli, M; Sernidei, S; Mazziotto, MRM; Bosman, C & Tonali, P - Late onset schero-atonic familial myopathy (Ullrich disease): a study of two sibs. Am J Med Genet, 31:933-45, 1988.
137. Richter, RB & Humphreys, EM - Unusual myopathy: presentation of two cases with muscle biopsies. Ach Neurol Psychiatr, 73:574-5, 1955.
138. Rospide, HAD; Vincent, O; Gaudín, ES; Scarabino, R. & Médici, M - Distrofia muscular congénita pura. Ubicación nosológica, frecuencia, aspectos clínicos y evolutivos y clasificación. Acta Neurol Latinoam, 18:20-36, 1972.
139. Rotthauwe, HW; Kowalewski, S & Mumenthaler, M - Kongenitale Muskeldystrophie. Z Kinderheilkd, 106:131-62, 1969.
140. Ruiz, AM; Quilis, MR; Olive, SS; Fernandez-Valbuena, CN; Serra, MT & Marco, MD - Síndrome de Walker-Warburg: disgenesia cerebro-ocular y distrofia muscular congénita. An Esp Pediatr, 31:465-9, 1989.
141. Saito, K; Fukuyama, Y; Ogata, T & Oya, A - Experimental intrauterine infection of akabane virus. Pathological studies of skeletal muscles and central nervous system of newborn hamsters with relevances to the Fukuyama type congenital muscular dystrophy. Brain Dev, 3:65-80, 1981.

142. Santavuori, P; Somer, H; Haltia, M; Pihko, H & Sainio, K - Muscle-eye-brain disease (MEB) (letter). Brain Dev, 12:274, 1990.
143. Santavuori, P; Somer, H; Sainio, K; Rapola, J; Kruus, S; Nikitin, T; Ketonen, L & Leisti, J - Muscle-eye-brain disease (MEB). Brain Dev, 11:147-53, 1989.
144. Santoro, L; Marmo, G; Gasparo-Rippa, P; Toseano, A; Sadile, F & Barbieri, F - A new case of Ullrich's disease. Clin Neuropathol, 3:69-71, 1989.
145. Sasaki, M; Yoshioka, K; Yanagisawa, T; Nemoto, A; Takasago, Y & Nagano, T - Lissencephaly with congenital muscular dystrophy and ocular abnormalities: cerebro-oculo-muscular syndrome. Childs Nerv Syst, 5:35-7, 1989.
146. Sato, S; Mizutani, M; Sawada, K; Kumagai, T; Aoki, T & Arima, M - Three cases of congenital muscular dystrophy (Fukuyama type) including one case which was detected in the neonatal period. Brain Dev, 2:293, 1980.
147. Schmalbruch, H; Kamieniecka, Z; Frederiksen, AF & Trojaborg, W - Benign congenital muscular dystrophy with autosomal dominant heredity: problems of classification. J Neurol, 234:146-51, 1987.

148. Segawa, M; Nomura, Y; Hachimori, K; Shinoyama, N; Hosaka, A & Mizuno, Y - Fukuyama type congenital muscular dystrophy as a natural model of childhood epilepsy. Brain Dev, 2:113-9, 1979.
149. Serratrice, G; Cros, D; Pellissier, JF; Gastaut, JL & Pouget, J - Dystrophie musculaire congénitale. Rev Neurol (Paris), 136:445-72, 1980.
150. Serratrice, G & Pellissier, JF - Une dystrophie musculaire oubliée: la maladie d'Ullrich. Rev Neurol (Paris), 139:523-5, 1983.
151. Sheyell, M; Rosenblatt, B; Silver, K; Carpenter, S & Karpati, G - Congenital inflammatory myopathy. Neurology, 40:1111-4, 1990.
152. Short, JK - Congenital muscular dystrophy. A case report with autopsy findings. Neurology, 13:526-30, 1963.
153. Shu, S; Cruse, RF & Redmond, GF - Hypoglycemia in a child with congenital muscular dystrophy. Brain Dev, 11:62-5, 1989.

154. Silberberg, M - Über die pathologische Anatomie der Myatonia congenita und die Muskeldystrophien in allgemeinen. Virchowz Archiv [A1], 242:42-57, 1923.
155. Simma, B; Felber, S; Maurer, H; Gassner, I; Krassnitzer, S - MR and ultrasound findings in a case of cerebro-oculo-muscular syndrome. Pediatr Radiol, 20:554-5, 1990.
156. Smit, LME, van Dijk, EI, Veldman, H & Valk, J - Congenital muscular dystrophy with white matter involvement. Clinical, histological and MRI study. J Neurol Sci, 98(suppl):437, 1990.
157. Socol, ML; Sabbagha, RE; Elias, S; Tamura, RK; Simpson, JL; Dosley, SL & Depp, R - Prenatal diagnosis of congenital muscular dystrophy producing arthrogryposis. N Engl J Med, 213:1230, 1985.
158. Spiller, WG - The relation of the myopathies. Brain, 36:75-114, 1913.
159. Stern, LM; Albertyn, L & Manson, JI - Fukuyama congenital muscular dystrophy in two australian female siblings. Dev Med Child Neurol, 32:808-19, 1990.
160. Streib, EW & Lucking, CH - Congenital muscular dystrophy with leukoencephalopathy. Eur Neurol, 29:211-5, 1989.

161. Sugiro, S; Miyataka, M; Ohtami, Y; Yoshioka, K; Miiake, T & Uchino, M - Vascular alterations in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. Brain Dev, 13:77-81, 1991.
162. Takada, K & Nakamura, H - Cerebellar micropolygyria in Fukuyama congenital muscular dystrophy: observations in fetal and pediatric cases. Brain Dev, 12:774-8, 1990.
163. Takada, K; Nakamura, H; Suzumori, K; Ishikawa, T & Sugiyama, N - Cortical dysplasia in 23-week fetus with Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD). Acta Neuropathol (Berl), 74:300-6, 1987.
164. Takada, K; Nakamura, H & Tanaka, J - Cortical dysplasia in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement (Fukuyama type). J Neuropathol Exp Neurol, 43:395-407, 1984.
165. Takada, K; Rin, YS; Kasagi, S; Sato, K; Nakamura, H & Tanaka, J - Long survival in Fukuyama congenital muscular dystrophy: occurrence of neurofibrillary tangles in the nucleus basalis of Meynert and locus ceruleus. Acta Neuropathol (Berl), 71:228-32, 1986.

166. Tanaka, J; Mimaki, T; Okada, SH & Fujimura, H - Changes in cerebral white matter in a case of congenital muscular dystrophy (non-Fukuyama type). Neuropediatrics, 21:183-6, 1990.
167. Topaloglu, H; Yalaz, K; Kale, G & Ergin, M - Congenital muscular dystrophy with cerebral involvement. Report of a case of "occidental type cerebromuscular dystrophy"? Neuropediatrics, 21:53-4, 1990.
168. Towfighi, J; Sassani, JW; Suzuki, K & Ladda, RL - Cerebro-ocular-dysplasia - muscular dystrophy (COD-MD) syndrome. Acta Neuropathol (Berl), 65:110-23, 1984.
169. Trevisan, CP; Carollo, C; Segalla, P; Angelini, C; Drigo, P & Giordano, R - Congenital muscular dystrophy: brain alterations in an unselected series of Western patients. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 54:330-4, 1991.
170. Trevisan, CP; Segalla, P; Angelini, C; Drigo, P & Carollo, C - Subclinical brain involvement in typical congenital muscular dystrophy. J Neurol Sci, 98(suppl):435-6, 1990.
171. Turner, JWA - On amyotonia congenita. Brain, 72:25-34, 1949.
172. Turner, JWA & Lees, F - Congenital myopathy. A fifty-year follow-up, Brain, 733-42, 1962.

173. Ullrich, O - Kongenitale, atonisch-sklerotische Muskeldystrophie. Monatsschr Kinderheilkd, 47:502-10, 1930.
174. Vassella, F; Mumenthaler, M; Rossi, E; Moser, H & Wiesmann, U - Die Kongenitale Muskeldystrophie. Dtsch Z Nervenheilk, 190:349-74, 1967.
175. Vles, JSH, Krom, MCTFM; Visser, R & Howeler, CJ - Two dutch siblings with congenital muscular dystrophy (Fukuyama type). Clin Neurol Neurosurg, 85:175-80, 1983.
176. Wakayama, Y; Kumagai, T & Jimi, T - Small size of orthogonal array in muscle plasma membrane of Fukuyama type congenital muscular dystrophy. Acta Neuropathol (Berl), 72:130-3, 1986.
177. Walker, AE - Lissencephaly. Arch Neurol Psychiatr, 48:13-29, 1942.
178. Walton, J & Gardner-Medwin, D - The muscular dystrophies. Em Walton J (ed) Disorders of voluntary muscle. Churchill Livingstone, Edimburg, p. 519-68, 1988.
179. Warburg, M - Hydrocephaly, congenital retinal nonattachment, and congenital falciform fold. Am J Ophthalmol, 85:88-94, 1978.

180. Warburg, M - Ocular malformations and lissencephaly. Eur J Pediatr, 46:450-2, 1987.
181. Wargowski, DS; Chitayat, D; Tyson, RW; Norman, MG & Friedman, JM - Lethal congenital muscular dystrophy with cataracts and a minor brain anomaly: new entity or variant of Walker-Warburg syndrome?. Am J Med Genet, 39:19-24, 1991.
182. Werneck, LC; Schiebler, E; Minetti, C & Bonilla, E - Immunohistochemical alterations of dystrophin in congenital muscular dystrophy. Neurology, 41(suppl 1):136, 1991.
183. Wharton, BA - An unusual variety of muscular dystrophy. Lancet, 1:248-9, 1965.
184. Whitley, CB; Thompson, TR; Mastri, AR & Gorlin, RJ - Warburg syndrome: lethal neurodysplasia with autosomal recessive inheritance. J Pediatr, 102:547-51, 1983.
185. Williams, RS; Swisher, CN; Jennings, M; Ambler, M & Caviness Jr, VS - Cerebro-ocular dysgenesis (Walker-Warburg syndrome) Neuropathologic and etiologic analysis. Neurology, 34:1531-41, 1984.
186. Yoshioka, M; Kuroki, S & Kondo, T - Ocular manifestations in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. Brain Dev, 12:423-6, 1990.

187. Yoshioka, M; Kuroki, S & Mizue, H - Congenital muscular dystrophy of non-Fukuyama type with characteristic CT images. Brain Dev. 9:316-8, 1987.
188. Yoshioka, M; Kuroki, S & Saiwai, S - MRI of congenital muscular dystrophy. A comparison between Fukuyama type and non-Fukuyama type. J Neurol Sci. 98(suppl):435, 1990.
189. Yoshioka, M; Okuno, T; Honda, Y & Nakano, Y - Central nervous system involvement in progressive muscular dystrophy. Arch Dis Child. 55:589-94, 1980.
190. Yoshioka, M & Saiwai, S - Congenital muscular dystrophy (Fukuyama type). Changes in the white matter low density on CT. Brain Dev. 10:41-4, 1988.
191. Zellweger, H; Afifi, A; McCormick, WF & Mergner, W - Severe congenital muscular dystrophy. Am J Dis Child. 114:591-602, 1967.
192. Zellweger, H; Afifi, A; McCormick, WF & Mergner, W - Benign congenital muscular dystrophy: a special form of congenital hypotonia. Clinical Pediatrics (Phila). 6:655-63, 1967.

ANEXO

PROTOCOLO - DMC

Ambulatório de Afecções Neuromusculares
Neurologia/FCM/UNICAMP

I - IDENTIFICAÇÃO

Nome_____ HC_____

Sexo_____ Raça_____

Datas: Nascimento___/___/___

1ª consulta neuromuscular___/___/___

Biópsia muscular___/___/___

II - MOTIVO DA CONSULTA_____

III - HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL_____

IV - ANTECEDENTES GESTACIONAIS

Gestação: Normal:

Intercorrências:

Drogas:

Gestação - duração:

Termo:

Pré-termo:

Pós-termo:

não sabe:

Movimentos fetais: normais

diminuídos

não sabe

Apresentação fetal

Parto:

Hospitalar

Domiciliar

Normal

Cesariana

Fórceps

V - CONDIÇÕES DO RECÉM-NASCIDO

Peso_____g

Estatura_____cm

Perímetro craniano_____cm

Sofrimento fetal: não sim não sabe

Choro: imediato demorado

Cianose: não sim

Oxigêniooterapia: não sim

Incubadora: não sim

Icterícia neonatal: não sim

Tratamento:

Hemorragias:

Sucção

Hipotonia

Deglutição

Movimentos espontâneos diminuídos

Torcicolo

Luxação de quadril

Pés tortos

Deformidades torácicas

Artrogripose

Outras

VI - DESENVOLVIMENTO NEUROMOTOR

VII - AVALIAÇÃO MENTAL

Comportamento adequado para idade: sim não

Linguagem:

Escolaridade:

Aproveitamento escolar:

Repetência:

Testes:

VIII - ANTECEDENTES PESSOAIS PATOLÓGICOS RELEVANTES:

IX - HEREDOGRAMA:

X - DADOS FAMILIARES DE INTERESSE: