

# DISTROFIA MUSCULAR CONGÊNITA

ESTUDO CLINICO DE 17 PACIENTES

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

RESUMO — Descrevemos 17 pacientes (12m, 5f) com idades que variaram de 1 a 24 anos (mediana 6 anos) com distrofia muscular congênita (DMC), que foram estudados do ponto de vista genético, clínico, laboratorial, eletrofisiológico e anátomo-patológico. A apresentação segundo a herança foi da forma esporádica (76,5%) ou possivelmente autossômica recessiva (23,5%). A diminuição da movimentação fetal intra-uterina foi referida em 57% dos casos, hipotonia neonatal em 82% e retardo no desenvolvimento motor em 88,2%. Fraqueza muscular, diminuição dos reflexos profundos e contraturas articulares estavam presentes em todos os casos. A piora na função motora estava muito relacionada ao aumento ou aparecimento de novas retrações articulares. A CK nunca ultrapassou valores acima de 8 vezes o normal. O ENMG foi de padrão miopático em 73,3%, neuropático em 13,3% e normal em 13,3% dos casos. Aspectos tomográficos com hipodensidade da substância branca subcortical foram vistos em 8 casos. Ao tratamento impôs-se fisioterapia adequada e cirurgia corretiva das deformidades articulares. Novas contraturas desenvolveram-se mais tarde e estavam relacionadas freqüentemente a fisioterapia insuficiente.

## **Congenital muscular dystrophy: a clinical report on 17 patients.**

SUMMARY — We concur with the idea that congenital muscular dystrophy (CMD) is a distinct clinical entity, and report 17 patients (2 negroes and 15 whites; 12M and 5 F; median age 6 years, range 1 to 24 years) with genetic, clinical, laboratorial, electrophysiological and histochemical studies. All our cases have an inheritance compatible with an autosomal recessive pattern. A decrease in fetal movements was reported by 57% of the mothers, generalized hypotonia at birth was present in 82%, limb girdle and neck weakness, absent or decreased deep tendon reflexes, and limb contractures were present in all. Severe muscular wasting was found in 41%. Calf pseudo-hypertrophy was observed in one patient. A patient was severely mentally retarded and another was borderline. During a 30-month follow-up, the muscle weakness of the majority remained essentially unchanged but the degree of motor activity deteriorated and was proportional to the worsening of the limb contractures. Serum CK levels were normal or increased to a maximum of 8 times. The electromyogram was myopathic in 74%, neurogenic in 13% and normal in 13%. CT scans showed a symmetrical white matter hipodensity in the hemispheres in 8 cases. All but 5 patients were operated upon to release the limb contractures and all were submitted to physical therapy. The contractures recurred in 4 patients submitted to surgery and were probably related to the cessation of physical therapy.

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

Dr. Acary S. B. Oliveira — Rua Botucatu 447 - 04023 São Paulo SP - Brasil.

A distrofia muscular congênita (DMC) é uma forma peculiar de distrofia muscular que se caracteriza clinicamente pela presença marcante de hipotonia generalizada, precoce, acompanhada de fraqueza muscular, de evolução estacionária ou lentamente progressiva e, às vezes, com tendência a melhora<sup>26</sup>.

A prevalência da DMC é tida como rara, mas Donner et al.<sup>4</sup>, Jones et al.<sup>12</sup> e McMennamin et al.<sup>16</sup> crêem que ela é mais comum que o descrito. No Setor de Doenças Neuromusculares da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina, a DMC corresponde à quinta forma mais comum das miopatias primárias (5,2%) e o conceito utilizado para o diagnóstico desta entidade, decorrente da análise comparativa das observações na literatura, é: fraqueza muscular e hipotonia presentes desde o nascimento ou precocemente; presença frequente de contraturas articulares que têm tendência a aumentar de intensidade durante a evolução da doença, não acompanhadas de déficit motor correspondente; retardo do desenvolvimento motor; ausência de sinais ou sintomas sugestivos de malformações do sistema nervoso central (SNC); doença adquirida sob forma de herança autossômica recessiva (HAR); atividade de creatinoquinase (CK) normal ou discretamente aumentada, não ultrapassando 10 vezes o valor de normalidade; eletroneuromiograma (ENMG) frequentemente de padrão miopático; e biópsia muscular de padrão miopático, exibindo importante proliferação do tecido conjuntivo endomisial e perimisial.

Nosso objetivo é analisar 17 pacientes com DMC e descrever o quadro clínico e a evolução desta doença insuficientemente conhecida em nosso meio.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Nosso material é constituído de 17 pacientes, 12 do sexo masculino e 5 do feminino, 2 da raça negra e 15 da raça branca, com idades que variaram de 1 a 24 anos (mediana 6 anos). Os pacientes foram estudados no período de fevereiro-1984 a junho-1986. Foram realizados: hemograma, creatinina, eletrólitos, glicemia de jejum, urina tipo I, RX de tórax, eletrocardiograma, RX da coluna vertebral, CK, T3, T4 e TSH, eletrencefalograma (EEG), tomografia computadorizada do cérebro (TC), ENMG e biópsia muscular com técnicas histológicas.

#### RESULTADOS

Dados do histórico do período pré-natal e perinatal, aspectos genéticos, desenvolvimento motor e evolução motora, exame clínico geral, exame neurológico e seguimento das habilidades funcionais são apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3.

Caso	Idade (anos)	Sexo	Movim. fetal	Antec. familiar	Consang.	Hipotonia ao nascer	Retração ao nascer
1	10	M	nl	—	—	+	—
2	31½	M	D	—	—	+	—
3	11½	F	nl	—	+	+	—
4	4	F	D	—	+	+	—
5	4	M	nl	—	—	+	—
6	24	M	?	?	—	—	—
7	11	F	?	—	—	+	—
8	2	F	DD	+	—	+	—
9	6	M	?	?	—	+	+
10	8	M	D	+	+	+	—
11	5	M	D	+	+	+	—
12	5	M	D	—	—	+	—
13	10	M	D	+	—	+	—
14	6	M	nl	—	—	+	—
15	1	M	D	—	—	+	—
16	7	M	nl	—	—	+	—
17	12	F	nl	—	—	—	—

Tabela 1 — DMC: apresentação de 17 casos. Histórico.

Movim fetal, movimentação fetal no período pré-natal; Antec, antecedente; Consang, consanguinidade; nl, normal; —, ausente; +, presente; D, diminuído; DD, muito diminuído; ?, sem informações.

Caso	Fraqueza muscular	Atrofia muscular	Pseudo-hipertr	Retrações	Reflexo	Retardo mental
1	+	+	—	+	hp	—
2	+	—	—	+	ab	—
3	+	+	—	+	ab	—
4	+	—	—	+	ab	—
5	+	—	—	+	ab	—
6	+	+	—	+	ab	—
7	+	+	—	+	ab	+
8	+	—	—	+	ab	—
9	+	—	—	+	ab	—
10	+	+	—	+	—	—
11	+	+	—	+	ab	—
12	+	—	—	+	—	—
13	+	+	+	+	ab	+
14	+	+	—	+	hp	—
15	+	—	—	+	ab	—
16	+	—	—	+	hp	—
17	+	—	—	+	ab	—

Tabela 2 — DMC: apresentação de 17 casos. Quadro clínico.

Pseudo-hipertr, pseudo-hipertrofia; +, presente; —, ausente; ab, abolido; hp, hiporreflexia.

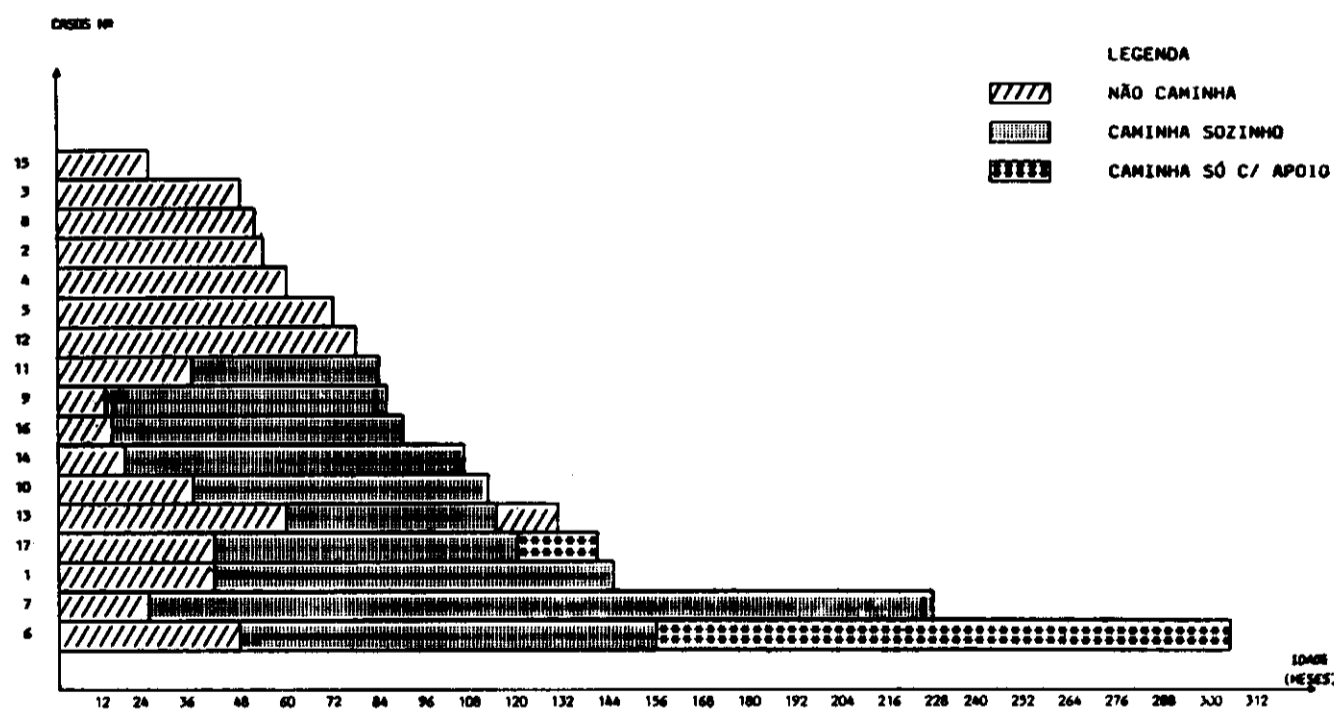


Tabela 3 — DMC. Evolução motora observada nos 17 casos.

A diminuição da movimentação fetal intra-uterina foi referida em 57% dos casos, hipotonia e fraqueza muscular no período neonatal em 82%, retardo no desenvolvimento motor em 88,2%, atrofia muscular em 41% e pseudo-hipertrofia das panturrilhas em 5,8%. Fraqueza muscular, diminuição dos reflexos profundos e contraturas articulares, além de comprometimento motor lento e progressivo estiveram presentes em todos os casos. A piora na função motora esteve muito relacionada ao aumento ou aparecimento de novas retrações articulares. Dois casos (10 e 11), irmãos, apresentavam em seus exames contratura importante no pescoço, impedindo a mobilidade deste.

Caso	ECG	EEG	TC	CK	ENMG
1	nl	§	§	nl	N
2	nl	nl	hipo	AA	nl
3	nl	nl	hipo	AA	M
4	nl	§	hipo	A	M
5	SBV	§	hipo	AA	nl
6	nl	§	§	nl	N
7	nl	§	nl	nl	M
8	nl	§	hipo	nl	§
9	nl	§	hipo	A	M
10	nl	§	§	A	M
11	nl	§	§	A	M
12	nl	§	hipo	nl	M
13	nl	Alt parox	hipo	A	M
14	nl	nl	nl	A	M
15	nl	nl	nl	A	M
16	nl	§	§	A	M
17	nl	nl	nl	AA	§

**Tabela 4 — DMC: apresentação de 17 casos. Exames subsidiários.**

*nl, normal; SBV, sobrecarga biventricular; §, não realizado; Alt parox, alterações paroxísticas; ENMG, eletroneuromiografia; N, neuropático; hipo, hipodensidade da substância branca; M, miopático; CK: A, até 5 × o valor nl; AA, de 5 a 8 × o valor nl.*

O exame clínico geral não evidenciou anormalidades. Deformidades esqueléticas estavam presentes em 5 casos: escoliose em três (4, 10 e 11) e luxação de quadril em três (4, 5 e 6). De acordo com o modo de apresentação genética observamos somente em uma família (casos 10 e 11) mais de uma criança afetada. Consangüinidade foi notada em 3 famílias (casos 3, 4, 10 e 11).

Todas as crianças foram tratadas com fisioterapia. Exceto os casos 2, 3, 8, 12 e 15, todos os outros foram submetidos a cirurgia para alongamento dos tendões, observando-se bom resultado logo após a intervenção cirúrgica, havendo desaparecimento ou melhora das contraturas. Entretanto, novas contraturas desenvolveram-se nos casos 1, 5, 6 e 7.

Três casos (13, 14 e 17) sofriam de crises convulsivas. Dois casos (7 e 13) apresentavam sinais de rebaixamento intelectual, no caso 13 configurando-se franco retardo mental.

Os resultados relevantes dos exames complementares realizados são apresentados na Tabela 4. Alteração no ECG foi evidenciada somente no caso 5 (sobrecarga biventricular). A dosagem da CK foi normal em 5 casos (1, 6, 7, 8 e 12), discretamente aumentada em 8 (casos 4, 9, 10, 11, 13, 14, 15 e 16) e aumentada de 5 até 8 vezes seu valor normal em 4 (casos 2, 3, 5 e 17). A TC, realizada em 12 casos, mostrou-se com anormalidade nos casos 2, 3, 4, 5, 8, 9, 12 e 13, caracterizada por hipodensidade da substância branca subcortical bilateralmente. O EEG foi realizado em 6 casos (2, 3, 13, 14, 15 e 17) e mostrou anormalidade no caso 13, com presença de alterações paroxísticas freqüentes por ponta e complexo ponta-onda irregular de projeção difusa e bilateral. O ENMG, realizado em 15 casos, mostrou-se com padrão de tipo miopático em 11 casos (3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16), neuropático em dois (1 e 6) e normal nos outros dois (2 e 5). O exame confirmatório para o diagnóstico de DMC foi a biópsia muscular, detalhada em publicação nossa à parte 20.

## COMENTÁRIOS

Uma avaliação criteriosa dos casos publicados é difícil. Em muitos estudos as descrições clínicas são incompletas, além da ausência de realização ou a descrição pouco detalhada da biópsia muscular. Compilamos os casos da literatura descritos como DMC e que preenchiam as condições por nós determinadas anteriormente; assim, encontramos 154 casos de 1904 a 1987\*9. Os comentários e a discussão são feitos nos itens que se seguem:

1. *Manifestações iniciais* — Em nossos casos, diminuição dos movimentos fetais foi relatada em 57%, hipotonia muscular neonatal em 82%, retardo no desenvolvimento motor em 88%, resultados estes semelhantes aos da literatura. Contudo, contrário à literatura, em que 26,1% dos casos apresentaram contraturas musculares ao nascimento e 4% artrogripose múltipla congênita<sup>1,16,22</sup> em nossa amostragem observamos somente um caso com contratura ao nascimento. Não encontramos caso com artrogripose múltipla congênita.

2. *Aspectos genéticos* — Não temos explicação para o fato de termos encontrado 70,6% de nossos casos do sexo masculino, visto que a literatura evidencia maior comprometimento do sexo feminino (55,3%)<sup>19</sup>. Segundo a herança, como na maioria dos estudos da literatura, nossos casos apresentaram-se sob forma esporádica ou possivelmente com HAR. Relatos com herança autossômica dominante são raros<sup>2</sup>. Relatos com herança recessiva ligada ao cromossomo X também são infrequentes<sup>3,23</sup>.

3. *Forma de apresentação da doença* — Como na literatura, nossos casos foram examinados com idades muito variáveis. O déficit motor foi habitualmente generalizado, afetando toda a musculatura esquelética, com comprometimento mais intenso da musculatura flexora do pescoço e das cinturas. Amiotrofia estava presente em 7 pacientes. Pseudo-hipertrofia de músculos da panturrilha foi, assim como na literatura<sup>3,4</sup>, achado excepcional. Os reflexos tendinosos estavam hipoativos ou abolidos em todos os pacientes. A presença de contraturas foi observada em todos os pacientes e, caracteristicamente, estas aumentaram de intensidade com a evolução. Geralmente, o aumento na intensidade das contraturas não se acompanhava de um déficit motor correspondente. A dissociação entre a evolução das retrações musculares e o déficit motor estável é considerado de valor diagnóstico<sup>24</sup>. Dois pacientes nossos, irmãos, apresentavam fenótipo singular da DMC com contratura lateral fixa do pescoço, causando incapacidade para realização das atividades diárias; encontramos apenas 3 casos semelhantes descritos<sup>6,7</sup>. Retardo mental foi citado em dois casos na literatura<sup>15,25</sup>; dois dos nossos pacientes apresentavam déficit intelectual, um limítrofe (caso 7) e um com franco retardo mental (caso 13). Crises convulsivas nos casos de DMC sem malformação do SNC, foram descritas em três casos na literatura<sup>1</sup>; três de nossos pacientes padeciam de crises convulsivas (casos 13, 14, 17).

4. *Exames complementares* — Eletrocardiograma: Donner<sup>1</sup>, analisando 15 pacientes verificou três com anormalidades no ECG; observamos somente um paciente com sobrecarga biventricular, com estudo ecocardiográfico normal. Creatinoquinase: a maioria dos casos na literatura apresenta CK normal (21,3% dos casos) ou discretamente aumentada (75,8% dos casos) e somente em três casos (2,9%)<sup>3,18,24</sup> os valores eram maiores que 10 vezes o normal; nossos casos também apresentavam CK normal ou discretamente aumentada e somente 4 casos tinham valores 5 vezes acima do normal mas, em nenhuma oportunidade, acima de 8 vezes.

Eletrencefalograma: anormalidades no EEG são pouco relatadas. Há descrições de descargas focais nas regiões fronto-centro-parietal ou centro-occipital relacionadas, às vezes, a atividade de base mais lenta<sup>7,16,29</sup>. Dos nossos 6 casos que realizaram EEG, somente um se mostrou com anormalidade, apresentando alterações paroxísticas frequentes por ponta e complexo ponta-onda irregular de projeção difusa e bilateral. Esse paciente apresentava crises convulsivas frequentes.

TC: dos nossos pacientes, 12 foram submetidos a avaliação com TC e 8 apresentavam hipodensidade da substância branca subcortical. Destes, somente o caso 13 apresentava alterações neurológicas compatíveis a comprometimento do SNC. Era portador de epilepsia e retardo mental. Talvez este paciente, assim como aquele descrito por Levy et al.<sup>15</sup> possa ser enquadrado dentro do grupo de distrofia muscular congênita tipo FukuyamaS (DMCF), mas este diagnóstico somente poderá ser feito após comprovação de presença de malformação no SNC. Yoshioka et al.<sup>28</sup> em seu estudo de 25 casos de DMCF analisados com TC» encontraram 14 que também

apresentavam hipodensidade na substância branca. Achados tomográficos semelhantes na DMC em nosso meio e na DMCF sugerem que estas formas clínicas sejam variantes fenotípicas de uma mesma entidade.

**Eletroneuromiograma:** na literatura o ENMG é frequentemente de tipo miopático. Relatos com padrão normal aparecem em 7 casos<sup>11,16,20,24,27</sup>, enquanto três são descritos com padrão neuropático<sup>16</sup> e três outros<sup>7,10</sup> são de difícil interpretação. Em nossos casos ENMG com padrão miopático foi encontrado em 73,3% dos pacientes examinados, com padrão neuropático em 13,3% e com padrão normal em 13,3%.

**5. Evolução da doença—** Lelong et al.<sup>14</sup> consideraram duas formas de DMC: uma de evolução maligna com óbito até o segundo ano de vida e uma benigna, que evolui de maneira lentamente progressiva ou estacionária. Gardner-Medwin & Walton<sup>9</sup> distinguem três formas: rapidamente progressiva, caracterizada por comprometimento motor severo, levando à morte precocemente; lentamente progressiva, caracterizada por déficit motor progressivo mas com evolução lenta; e estacionária, caracterizada por estabilização no déficit motor e, às vezes, até melhora da função motora. A evolução a longo tempo torna-se problema prático para o clínico. As formas clinicamente benignas podem permanecer estacionárias ou podem apresentar evolução gravemente progressiva e as formas clinicamente severas podem manter-se estacionárias ou evoluir lentamente<sup>29,30</sup>. O prognóstico da evolução é impossível de ser realizado em função dos sintomas iniciais, mesmo com auxílio dos exames subsidiários. Os pacientes com fraqueza muscular discreta podem mostrar alterações miopáticas severas. Por outro lado, alguma fibrose e variação no diâmetro das fibras musculares podem ser as únicas alterações encontradas em crianças gravemente comprometidas clinicamente<sup>16</sup>.

Nossos casos apresentavam exclusivamente quadros clínicos lentamente progressivos. No exame anátomo-patológico não encontramos alteração que pudesse estar relacionada ao estágio de gravidade da doença ou ao prognóstico. Todos os nossos pacientes foram tratados com fisioterapia e 12 casos foram submetidos a cirurgia para alongamento dos tendões, notando-se resultado satisfatório logo após a intervenção cirúrgica. Entretanto, novas contraturas desenvolveram-se mais tarde em 4 casos, estando muito relacionadas à redução do tratamento fisioterápico.

#### REFERÊNCIAS

1. Banker BQ, Victor M, Adams RD. Arthrogriposis multiplex due to congenital muscular dystrophy. *Brain* 1957;80:319-334.
2. Bethlem J, van Wijngaarden GK. Benign myopathy, with autosomal dominant inheritance: a report on three pedigrees. *Brain* 1967;90:91-100.
3. Defféménis-Rospide HA, Vicent O, Gaudin ES, Scarabino R, Médici M. Distrofia muscular congênita pura: ubicación nosológica, frecuencia, aspectos clínicos y evolutivos y clasificación. *Acta Neurol Latinoamericana* 1972;18:20-38.
4. Donner M, Rapóla J, Somer H. Congenital muscular dystrophy: a clinico-pathological and follow-up study of 155 patients. *Neuropediatrics* 1975;6:239-258.
5. Dubowitz V. *Muscle Disorders in Childhood*. London: W.B. Saunders, 1978, p 59-84.
6. Dubowitz V. Pseudomuscular dystrophy. Research Committee of the Muscular Dystrophy Group of Great Britain (eds): *Research in Muscular Dystrophy - Proceedings of the Third Symposium*. London: J.B. Lippincott, 1965, p 57-73.
7. Echenne B, Astruc J, Brunei D. Congenital muscular dystrophy and rigid spine syndrome. *Neuropediatrics* 1983;14:97-101.
8. Fukuyama Y, Kawazura M, Haruna H. A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. *Pediatr Univ Tokyo* 1960;4:5-8.
9. Gardner-Medwin D, Walton JN. The clinical examination of the voluntary muscles. In Walton JN (eds): *Disorders of Voluntary Muscle*. Ed 3. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1974.
10. Goebel HH, Lenard HG, Langenbeck U, Mehl B. A form of congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* 1980; 2:387-400.
11. Gubbay SS, Walton JN, Pearce GW. Clinical and pathological study of a case of congenital muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966, 29:500-508.
12. Jones R, Khan R, Hughes S, Dubowitz V. Congenital muscular dystrophy: importance of early diagnosis and orthopaedic management in the long term prognosis. *J. Bone Joint Surg* 1979;61:13-7.
13. Kihira S, Nonaka I. Congenital muscular dystrophy: a histochemical study with morphometric analysis on biopsied muscles. *J Neurol Sci* 1985, 70:139-149.

14. Lelong M, Canlorbe P, Le Tan-Vinh, Dalloz JC, Corbin JL, Vassal J. Myopathie chez une fille de 9 ans révélée à la naissance par une hypotonie musculaire généralisée. Arch Franc Péd 1962, 19 : 581-596.
15. Levy JA, Alegro MSC, Salum PNB, Brotto MW, Levy A. Distrofia muscular progressiva congênita tipo Fukuyama: Descrição de um caso. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 1987, 45 : 188-192.
16. McMenamin JB, Becker LE, Murphy EG. Congenital muscular dystrophy, a clinicopathologic report of 24 cases. J Pediatr 1982, 100 : 692-697.
17. Moerman P, Fryns JP, van Dijck H, Lauweryns JM. Congenital muscular dystrophy associated with letal arthrogryposis multiplex congenita. Virchows Arch (Pathol Anat) 1985, 408:343-348.
18. Nogen AG. Congenital muscle disease and abnormal findings on computerized tomography. Dev Med Child Neurol 1980, 22 : 658-663.
19. Oliveira ASB. Distrofia muscular congênita: estudo de 17 pacientes. Tese de Mestrado, Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1988.
20. Oliveira ASB, Schmidt B, Ferreira A Neto, Kiyomoto BH, Gabbai AA, Lima JGC. Distrofia muscular congênita: estudo histológico do músculo esquelético de 17 pacientes. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo) 1991, 49 :185-191.
21. Otto HF, Lucking T. Congenitale muskeldystrophie: Licht und elektronenmikroskopische Befunde, Virchows Arch (Path Anat) 1971, 352 : 324-329.
22. Pearson CM, Fowler WG. Hereditary non progressive muscular dystrophy inducing arthrogryposis syndrome. Brain 1963, 86 : 75-88.
23. Rotthauwe HW, Kowalewski S, Mumenthaler M. Kongenitale Muskeldystrophie. Z Kinder 1969, 106 : 131-162.
24. Serratrice G, Cros D, Pellissier JF, Gastaut JL, Pouget J. Distrofie musculaire congénitale. Rev Neurol (Paris) 1980, 136:445-472.
25. Spiller WG. General or localized hypotonia of the muscles in childhood (myotonia congenita). Med Bull Peoria 1904-1905, 17 : 342-346.
26. Turner JWA, Lees F. Congenital myopathy: a fifty year follow-up. Brain 1962, 85 : 733-740.
27. Vassella F, Mumenthaler M, Rossi E, Moser H, Wiesmann U. Die kongenitale Muskeldystrophie. Dtsch Z Nerven 1967, 190 : 349-374.
28. Yoshioka M, Okuno T, Honda Y, Nakano Y. Central nervous system involvement in progressive muscular dystrophy. Arch Dis Childh 1980, 55 : 589-594.
29. Zellweger H, Afifi A, McCormick WF, Mergner W. Severe congenital muscular dystrophy. Am J Dis Child 1967, 114 : 591-602.
30. Zellweger H, Afifi A, McCormick WF, Mergner W. Benign congenital muscular dystrophy: a special form of congenital hypotonia. Clin Pediatr 1967, 6 : 655-663.