

OFTALMOPLÉGIA EXTRÍNSECA PROGRESSIVA

REGISTRO DE TRES CASOS

LUIZ ANTONIO ALVES DURO * — JAMES PITAGORAS DE MATTOS *
MARIA A. M. TERRANA DE CARVALHO ** — ALEXANDRE A. ALENCAR ***
JAIME BRAGA MOREIRA ** — JOSÉ MAURO BRAZ DE LIMA *

As distrofias musculares progressivas (DMP) mostram variadas formas de expressão quanto à preferência por determinados músculos ou grupos musculares. As formas de transmissão genética podem ser diferentes: ou ligadas ao sexo ou do tipo autossômico, dominante ou não. Apresentaremos 3 casos da assim chamada forma oculo-motora (Kiloh-Nevin), incluída entre as raras formas do tipo autossômico dominante⁵.

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — J.P.C., 50 anos, branca, feminina, matriculada no INDC/UFRJ em 10-11-76 sob o nº 30.026. Início aos 25 anos com paralisia progressiva dos músculos oculares. Há 10 anos começou a sentir surdez progressiva bilateral, comum nos parentes de linhagem paterna. Há 2 anos com astenia e cansaço frequentes e disfagia para alimentos sólidos, de forma engravescente. Jamais conseguiu engravidar. Nega casos de paralisia ocular na família. Nada de anormal constatou-se ao exame clínico geral. O exame neurológico revelou: paralisia ocular extrínseca completa, bilateral (Fig. 1), com preservação da motilidade intrínseca; atrofia bilateral dos masseteres; paresia dos músculos orbiculares das pálpebras; paresia bilateral do véu paladar, mais à direita; disacusia de transmissão bilateral; hipotonia e hiporeflexia profunda, generalizada. Dos exames de rotina no sangue, o hemograma, azotemia, creatininemia e lipidograma estavam normais. Glicemia discretamente elevada: 132 mg% (Folin-Wu). O clearance de creatinina estava reduzido: 41,67 ml/minuto (Normal: 100 a 160). A pesquisa de elementos anormais e análise de sedimento na urina nada mostraram de alterado. A reação sorológica VDRL foi negativa. O ECG foi normal, o mesmo ocorrendo com a teleradiografia de tórax e o estudo radiológico do trânsito esofageano. Os níveis séricos de TGO e TGP estavam nos limites da normalidade e a CPK discretamente elevada (87 U, sendo normal até 60 U). Foi realizado teste de prostigmine, com resultado negativo. No exame audiométrico constatou-se hipoacusia de transmissão bilateral (otosclerose). A colposcopia mostrou mucosa normal e colo epiteliado, com Papa-nicolau I; nível estrogênico normal

Trabalho realizado no Instituto de Neurologia Deolindo Couto da Universidade Federal do Rio de Janeiro, serviço do Professor Bernardo Couto (INDC/UFRJ); * Professores assistentes do INDC/UFRJ; ** Ex-residente do INDC/UFRJ; *** Professor adjunto do INDC/UFRJ.



Fig. 1 — Caso 1 — À esquerda, paciente com 24 anos de idade, no início da doença; à direita, mesma paciente aos 50 anos de idade, notando-se ptose palpebral.

para a fase do ciclo. Os níveis de FSH e LH (RIA) estavam nos limites da normalidade, bem como os de estrona, estradiol e estrogênios totais (fluorimetria em urina de 24 horas). Os fragmentos de tecido obtido por biópsia dos músculos reto externo e orbicular das pálpebras mostraram à microscopia óptica intensa proliferação de tecido conjuntivo intersticial e adelgaçamento das fibras. A atrofia era do tipo muscular primário, havendo alguns filetes nervosos e vasos sanguíneos normais (Fig. 2).

Caso 2 — C.M.B., 63 anos, branca, feminina, matriculada no INDC/UFRJ sob o nº 31.461, em 13-10-77. Início aos 56 anos com ptose palpebral, bilateral, de forma insidiosa, existindo no momento do exame ptose palpebral praticamente completa, tal era o intenso grau de envolvimento dos elevadores das pálpebras. Há cerca de 2 anos queixa-se de cansaço aos grandes esforços. Sofreu dois abortamentos espontâneos. Tem 2 filhos, saudáveis. Menarca aos 19 anos, catamenios posteriores sempre irregulares e menopausa aos 40 anos. Informou-nos ter 3 irmãos masculinos com 60, 64 e 65 anos, com quadro ocular similar. Ao exame neurológico observamos: paralisia completa da musculatura extrínseca dos globos oculares, com preservação da motilidade intrínseca (Fig. 3). As dosagens sanguíneas rotineiras, EAS e parasitológico de fezes estavam dentro dos limites da normalidade, assim como as atividades séricas enzimáticas (TGO, TGP, DHL, CPK e fosfatase alcalina), as bilirrubinas séricas e a atividade e tempo de protrombina. O ECG mostrou extrasístoles ventriculares na frequência de 6 a 8 por minuto. O EEG estava normal. A telerradiografia de tórax apresentou algumas calcificações infra-claviculares e estudo radiológico do trânsito esofageano, bem como a esofago-laringo-broncoscopia estavam normais. O teste da prostigmina foi negativo. A amostra do tecido muscular retirada por biópsia do elevador das pálpebras (durante a cirurgia plástica corretiva) e do vasto externo, demonstrou à MO alguns fascículos com atrofia relati-

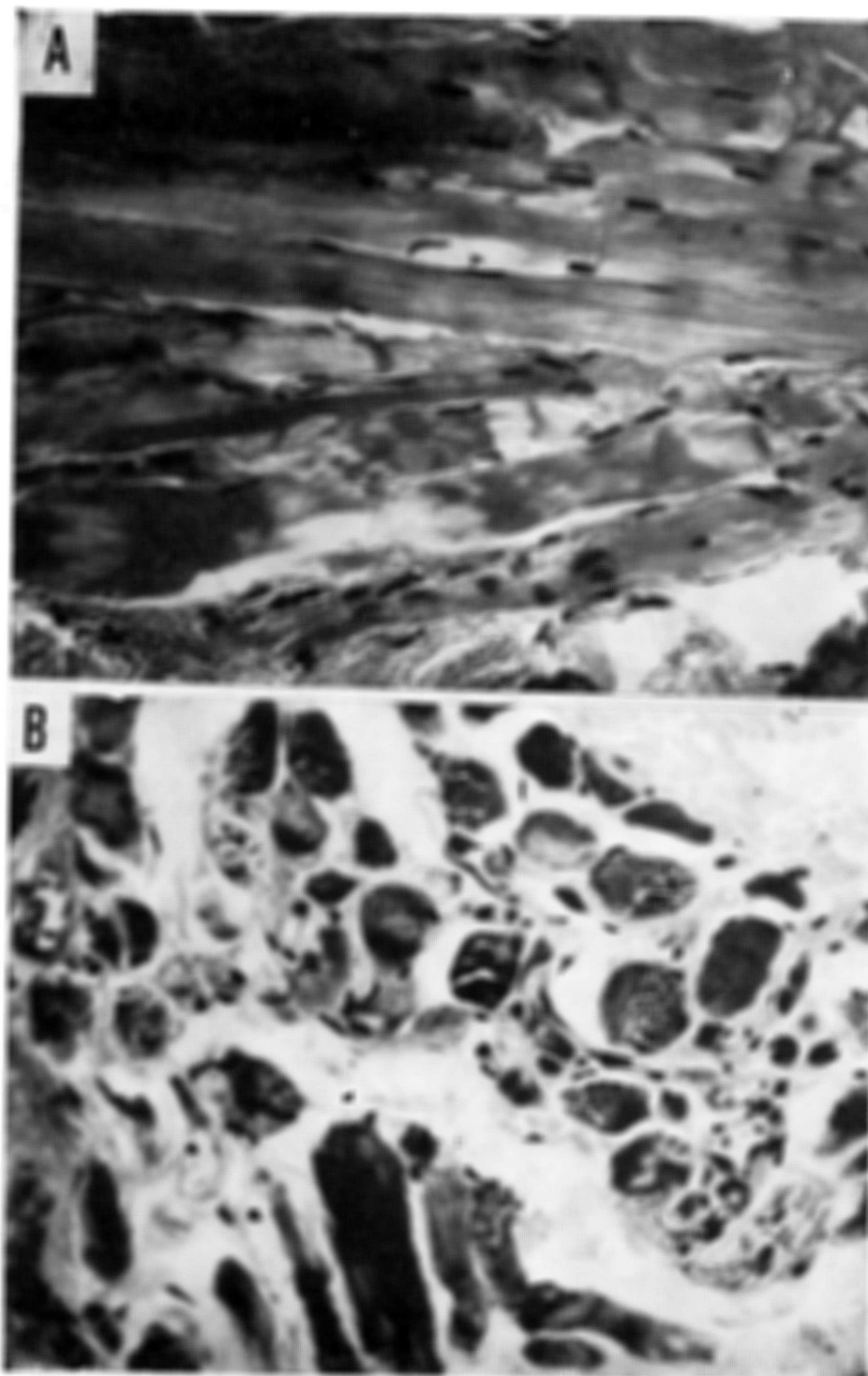


Fig. 2 — Caso 1. A) Fibras musculares estriadas em graus variados de atrofia. Vê-se ainda proliferação do tecido conjuntivo intersticial (Oc. 10x; Obj. 24x. Hematoxilina/eosina); B) Atrofia das fibras musculares em corte transversal e proliferação do tecido conjuntivo intersticial (Oc. 10x; Obj. 24x, Tricrômico de Gomori). Músculo reto lateral.



Fig. 3 — Caso 2. Paciente com intensa ptose palpebral, somente conseguindo alguma abertura da fenda palpebral quando contraia completamente o músculo frontal.

vamente uniforme, proliferação do tecido conjuntivo e gorduroso do endomísio. Em cortes transversais foi possível notar fibras musculares em diversos graus de atrofia, segundo o padrão miogênico (Figs. 4 e 5).

Caso 3 — N.B.S., 38 anos, branca, feminina, matriculada no INDC/UFRJ sob o nº 35.888. Início aos 26 anos com queda progressiva das pálpebras. Há 6 anos vem apresentando fraqueza nas pernas e diminuição da sensibilidade dolorosa nos pés. Refere-se a uma irmã com quadro similar e a outras quatro com catarata congênita. Ao exame neurológico, além da paralisia completa da musculatura extrínseca dos globos oculares (Fig. 6), observamos a presença do sinal de Romberg, diminuição dos reflexos profundos, hipopalestesia e hipobatiestesia nos pés. Os exames foram os mesmos do caso 2, com todos os resultados nos limites da normalidade. Como detalhe, esta paciente, no passado, usou piridostigmina por via oral, na dose de até 600 mg/24 horas, sem qualquer melhora. Retiramos fragmentos de tecido por biópsia dos músculos reto externo e deltóide, que à MO mostrou atrofia das fibras segundo o padrão miogênico, com proliferação do endomísio e do colágeno. Algumas alterações estruturais sugestivas de fibras do tipo "whorled" podiam ser notadas (Fig. 7).

Fibras angulares ocorreram nos 3 casos, particularmente no terceiro. Em alguns campos microscópicos havia degeneração do tipo hialina e por vezes granular.

A reação de Jolly para miastenia foi negativa em todos os pacientes, o mesmo ocorrendo na prova de Eaton-Lambert. Na eletromiografia encontrou-se padrão miogênico nos músculos orbiculares dos olhos e masseteres no caso 1; nos casos 2 e 3 o mesmo padrão foi observado nos músculos temporais, orbiculares dos lábios, supra-espinhosos e deltóides, além dos citados no caso 1. Nos músculos dos pés, coxas, cintura pélvica, mãos, antebraços e braços, nada

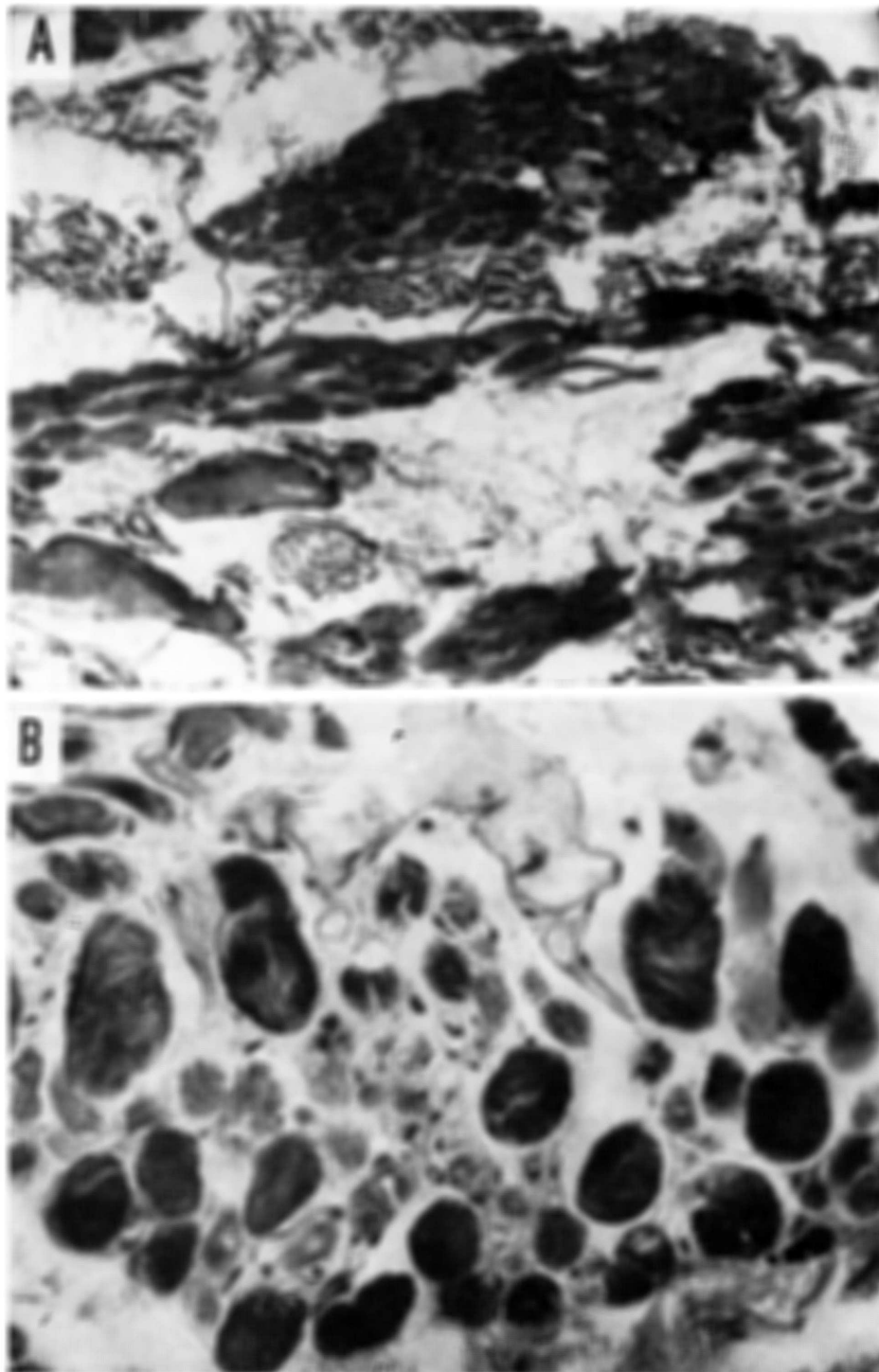


Fig. 4 — Caso 2. Em A, campo microscópico panorâmico mostrando atrofia uniforme de vários fascículos musculares. Observa-se ainda proliferação do tecido conjuntivo e do tecido adiposo do endomísio (Oc. 10; Obj. 10x); em B pormenor de um fascículo muscular atrófico visto em corte transversal. Aparecem fibras musculares em graus diversos de atrofia segundo padrão miogênico (Oc. 10x; Obj. 24x. Col. de A e B: hematoxilina/eosina; músculo elevador das pálpebras).

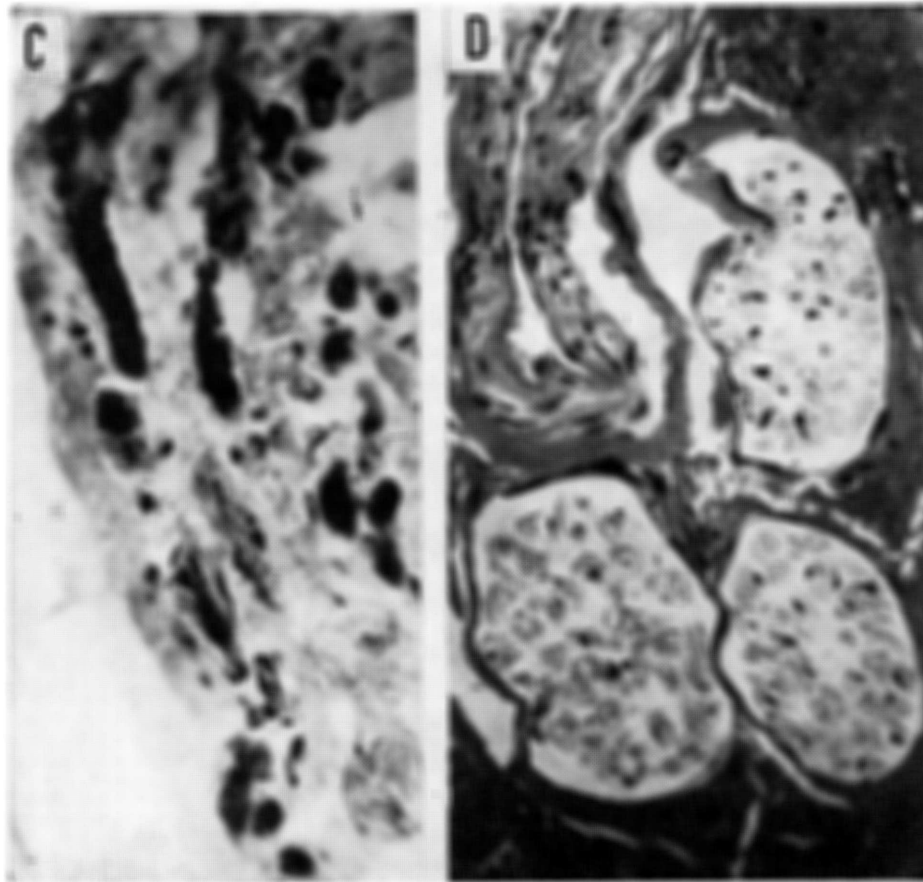


Fig. 5 — Caso 2. Em C, evidenciamos raras fibras remanescentes e proliferação do tecido conjuntivo intersticial (Oc. 10x; Obj. 24x. Tricrômico de Gomori); em D, filetes de nervo encontrados no fragmento examinado, normais. Músculo: elevador das pálpebras.



Fig. 6 — Caso 3 — Paciente mostrando ptose palpebral bilateral acentuada.

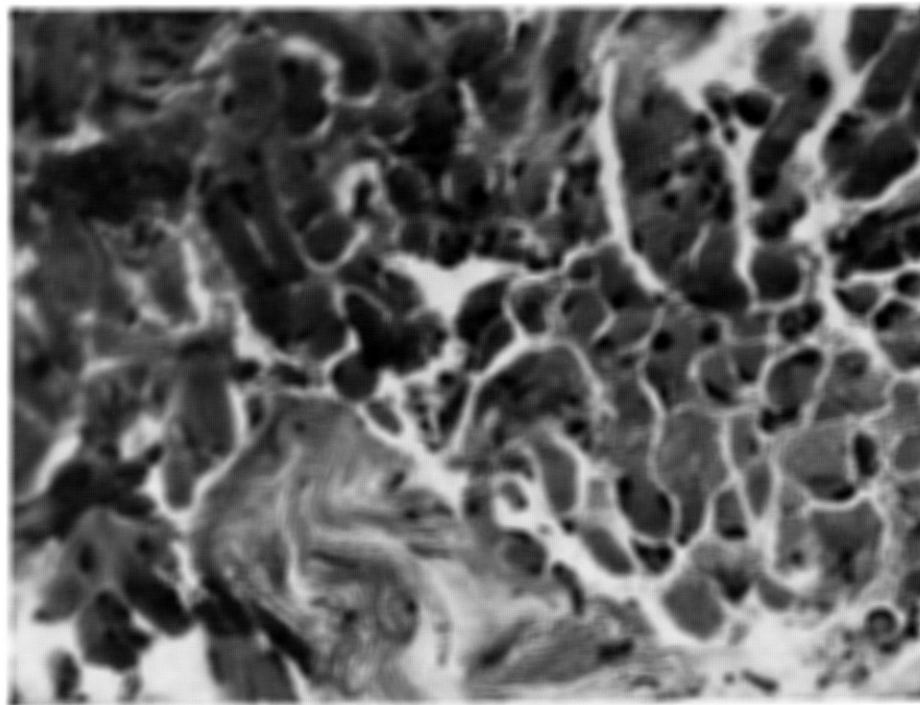


Fig. 7 — Caso 3. Campo microscópico mostrando o músculo reto externo em graus variáveis de atrofia muscular segundo o padrão miogênico. Algumas fibras mostram desorganização estrutural ("whorled"). Oc. 10; Obj. 24. Hematoxilina/eosina.

havia de anormal. As velocidades de condução motora dos nervos mediano, cubital, fibular e tibial posterior, estavam normais. Estes exames foram feitos com aparelho ALVAR, usando-se eletrodos DISA 13L51 e 13L58.

COMENTARIOS

Apesar de considerada miopática em 1951 por Kiloh e Nevin⁵, existem possivelmente relatos mais antigos desta forma de DMP, como os de Von Graefe, citado por Pascuzzi e cols.¹⁰. De acordo com Schawartz e Liu¹², a oftalmoplegia progressiva se inicia antes dos 30 anos, porém, somente após 30 a 40 anos de evolução ocorrerá ptose severa. Estes autores assinalam que esta afecção pode ser uni ou bilateral, simétrica ou assimétrica, evoluir temporária ou permanentemente, não mostrando regressão. Discutem o desacordo entre os autores quanto a ser afecção neurogênica ou miogênica. Fazem a análise detalhada da necrópsia de um paciente com oftalmoplegia extrínseca progressiva (DEP), falecido vítima de um espongiblastoma parietal esquerdo. É feita uma descrição detalhada dos achados microscópicos dos núcleos e nervos oculo-motores e dos músculos oculares extrínsecos. Afirmam que as alterações observadas são compatíveis com DMP, confirmando os achados de Kiloh e Nevin⁵ que em 1951 consideraram esta patologia como miopática.

No trabalho de Rosenberg e col.¹¹ são estudados 28 pacientes com ptose e DEP. Como critérios de seleção observaram a ausência de alterações pupilares, a não existência de exacerbações ou remissões, resposta negativa a drogas colinérgicas e a d-tubo-curarina, normalidade dos níveis séricos de TGO, TGP e CPK e a não existência de fenômeno miotônico. Não houve qualquer caso de ptose iniciar-se após a instalação de oftalmoplegia extrínseca. As manifestações oculares sempre foram simétricas. Em 5 casos havia persistente diplopia, em outros 2, leve oftalmoplegia e marcante ptose. Este foi o único achado em 2 pacientes. Na metade dos casos havia fraqueza nos membros, em 2/3 nos orbitais dos olhos e em 1/3, atrofia do esterno-cleido-mastoideo. Em 3 casos a evolução foi similar à observada em distrofia muscular miotônica. Disfagia ocorreu em 4 pacientes e 3 destes mostravam-se disartricos. Fraqueza facial e do ombro existia em 9 enfermos e em outros 9 podiam ser encontrados os mais variados sinais de acometimento neurogênico (1: ataxia com retinite e surdez neural; 2: distonia com rigidez em roda dentada e arreflexia; 3: a-beta-lipoproteinemia, acantocitose, ataxia, neuropatia e retinite pigmentosa; 4: alterações de corno anterior da medula; 5: paraparesia espástica com sinais piramidais; 6: retardo no desenvolvimento psico-motor; 7: crises convulsivas generalizadas; 8: doença do corno anterior da medula; 9: retinite pigmentosa). Com história familiar de doença muscular havia 4 casos e com história familiar de miopia ocular pura, duas famílias. O pai, tio paterno, irmão e irmã do caso 18 tinham ptose sem oftalmoplegia. A irmã do caso 3 tinha sinais da doença de Friedreich e a-beta-lipoproteinemia (vide relação acima dos casos com comprometimento neurológico). O irmão do caso 4 (mesma relação acima) sofria da doença de Werdnig-Hoffmann. Em 4 casos foram estudados os aspectos eletromiográficos (EMG) dos músculos oculares extrínsecos, havendo padrão miopático em 2 e normal nos outros 2. Diversos outros músculos dos vários pacientes foram alvo de estudos EMG, havendo achados miopáticos mesmo até em músculos clinicamente normais. Havia 2 casos em que a observação EMG era sugestiva de polimiosite. Um comportamento EMG compatível com doença miotônica foi observado em um paciente apesar de não existir fenômeno miotônico ao exame clínico-neurológico. Quando analisam as biópsias, advertem que os músculos oculares extrínsecos têm normalmente um aspecto miogênico e aumento no número de núcleos centrais. O diagnóstico diferencial é discutido e é mostrada uma tabela com todos os casos de associação de DEP com diversas patologias neurogênicas descritas na literatura até então.

A associação de DEP com alterações neurogênicas e principalmente a retinose pigmentar e anormalidades cardíacas, foram descritas por Kerns e Sayre⁴. Ulteriormente, Drachman¹ denominou a esta associação de "ophthalmoplegia plus", existindo um estudo de caso realizado por Levy⁶ em nosso meio. A forma ocular associada a alterações na deglutição (oculo-faríngea) foi descrita por Freitas e col.³, enquanto Nóbrega e col.⁹ e Pascuzzi e col.¹⁰ descreveram a forma ocular pura em nosso meio. Neste interessante relato de Pascuzzi e col. são demonstradas alterações mitocondriais com inclusões de cristalóides em suas matrizes, além de depósitos citoplasmáticos e sarcolemas, assim como a existência de fibras do tipo "ragged-red". Dubowitz e Brook²

referiram-se somente à existência de um caso pessoal da forma ocular pura e a oito da óculo-faríngea. Descrevem a variabilidade no tamanho das fibras, especialmente as do tipo 1, o grande número de fibras angulares (em até 94% dos campos microscópicos), que são escuras quando reagem com enzimas oxidativas e a hipertrofia de fibras tipo 2. Os subtipos desta fibra, A e B, por vezes apresentavam-se agrupadas. Os núcleos às vezes eram picnóticos e havia grande número de vacúolos "rimmed", em maior monta nas fibras tipo 1. Alterações estruturais tipo "moth-eaten" e "whorled" também existiam.

As datas de início citadas nas descrições de nossos casos são as precisadas pelas doentes, porém, acreditamos ser praticamente impossível saber-se com exatidão a verdadeira data de início da DEP, pois, de maneira geral, ao notar as alterações, as pacientes já se encontram com um grau de ptose razoável, haja visto o caso 2, cujos olhos estavam praticamente fechados ao ser por nós examinada pela primeira vez. Nos casos 1 e 3 as datas de início assinaladas são as mais aproximadas pela revisão de fotos que estas pacientes tiraram no passado. O caso 2 não possuía qualquer documentação fotográfica antiga.

A associação com surdez, conforme observado por Rosenberg e col.¹¹ e Drachman¹, existia no caso 1. O exame otológico evidenciou otosclerose. Conforme informações da própria paciente é provável haver outros familiares com esta afecção. Neste caso observamos ainda paresia do véu do paladar e disfagia para alimentos sólidos, levando-nos a crer numa evolução para a forma óculo-faríngea. Quanto à hiperglicemia que esta paciente apresentava, citamos o trabalho apresentado por Mendonça e Levy⁸ no qual foi estudada a pouca tolerância de pacientes com DMP à sobrecarga glicídica, através da curva glicêmica. Estes autores sugerem que o metabolismo intramuscular alterado da glicose se situe na genese da pouca tolerância à sobrecarga glicídica. O caso 3 tinha hiporeflexia e hipoestesia profunda, fraqueza dos membros inferiores e sinal de Romberg do tipo cordonal posterior. Estas alterações são compatíveis com síndrome do cordão dorsal. Recordamos que vários autores citam diversos sinais da doença de Friedreich em pacientes com DEP. A hiporeflexia profunda também era observada nos casos 1 e 2, um achado bastante comum segundo os diversos autores. Catarata congênita existia em 4 irmãos do caso 3, sendo esta patologia ocular incomum nos casos de DEP. Quanto ao ECG, somente no caso 2 havia alterações traduzidas por extrasístoles ventriculares, 6 a 8 por minuto. Não esqueçamos que esta era a paciente mais idosa e as manifestações ECGráficas poderiam existir em virtude de outros motivos que à própria patologia muscular. Conforme os estudos de Lundberg⁷, pacientes femininas com DEP podem mostrar diversas alterações gonadais. Conforme podemos verificar, o caso 1 jamais conseguiu engravidar, mesmo tendo-se casado duas vezes; o caso 2 teve menarca tardiamente (aos 19 anos), mostrando pouca fertilidade, visto que em 4 gravidez sofreu 2 abortos e nunca havia praticado qualquer método contraceptivo. Para melhor avaliar a infertilidade do caso 1, foram realizados exames ginecológico e hormonal, porém os resultados nada de anormal constataram. Os níveis séricos enzimáticos estavam normais, exceto no caso 1, com pequena elevação da CPK. Os casos 2 e 3 tinham história familiar de DEP.

Os EMG dos músculos oculares extrínsecos não se realizaram por dificuldades técnicas. Este exame foi feito em outros músculos. No caso 1, os orbitais dos olhos e masseteres e nos casos 2 e 3, os temporais, orbitais dos lábios, supraespinhosos e deltóides, além dos citados no caso 1, apresentaram alterações do tipo miopático. Chamava a atenção o grande número de polifásicos de curta duração e amplitude diminuída. O ritmo interferencial era facilmente obtido nos músculos faciais acima citados. No caso 2, por vezes, havia atividade de inserção prolongada no músculo deltóide. O caso 3 era o que apresentava as alterações menos evidentes e o caso 2 as mais marcantes.

Os testes para miastenia gravis (prostigmine, reação de Jolly e Eaton-Lambert) foram todos negativos. O caso 3 chegou a fazer uso de 600 mg/dia de piridostigmina sem que houvesse qualquer melhora. As VCM estudadas foram sempre normais.

As alterações observadas nas biópsias eram do padrão miogênico, caracterizada pela grande variabilidade no tamanho das fibras em um mesmo fascículo. Mesmo tendo certa tendência miopática, do ponto de vista microscópico, um músculo ocular extrínseco normal, consideramos a variabilidade apresentada, patológica. Algumas das fibras estavam muito atrofiadas, o que era bem evidente nos cortes longitudinais, mostrando-as sobremodo adelgadas. A proliferação endomisial era uma constante. No caso 3, alterações estruturais tipo "whorled" existiam em alguns campos. As fibras angulares apresentavam-se com mais constância no caso 3. Degeneração hialina ocorria nos casos 1 e 2 e granular, no caso 2. Não havia núcleos centrais em número superior ao habitualmente observado em músculos oculares; não havia núcleos picnóticos em tal número que pudesse chamar a atenção. Os vasos sanguíneos e os filetes nervosos sempre mostraram-se normais. Nenhum infiltrado inflamatório foi observado. Nos músculos não oculares examinados, orbicular das pálpebras (caso 1), vasto externo (caso 2) e deltóide (caso 3), evidenciava-se variabilidade no tamanho das fibras em um mesmo fascículo, com alguma proliferação endomisial e, por vezes, colágena. Campos com basofilia eram raramente vistos. O músculo vasto externo (caso 2) era normal dos pontos de vista clínico e eletromiográfico.

Acreditamos que os pacientes com esta patologia ocular tenham um acometimento difuso dos músculos, porém, em diferentes graus de intensidade. Concomitância com outros achados neurológicos pode ocorrer, tornando a síndrome mais complexa do ponto de vista genético.

RESUMO

São relatados 3 casos de pacientes femininos com atrofia dos músculos oculares extrínsecos, sendo 2 de início provável aos 25 anos e 1 aos 56 anos. No que se referem às intercorências não miogênicas, no caso 1 havia otosclerose, comum na família e incapacidade para engravidar. A menarca ocorreu aos 19 anos e a menopausa aos 40, o que igualmente ocorreu com o caso 2, este o único a mostrar alterações eletrocardiográficas. No caso 3 havia sinal de

Romberg e hiporreflexia profunda, sendo comum a incidência de catarata congênita. Com relação à patologia muscular, apesar das queixas serem praticamente restritas aos músculos extrínsecos oculares, procedemos à biópsia de outros músculos, além dos oculares, evidenciando-se em todos acometimento do tipo miogênico, o mesmo ocorrendo na EMG.

Acreditamos tratar-se de processo miogênico difuso, em que pese a dominância das manifestações oculares.

SUMMARY

Progressive extrinsic ophthalmoplegia: report of 3 cases.

Three women with extrinsic oculo-muscular dystrophy were studied. In two patients the symptoms were began at 25 and another one at 56 year-old. Non miogenic features were observed: in case one there was familial otosclerosis. This patient had impossibility to beget children. Her first menstruation was observed at 19 and the last at 40 year-old, like to case 2, which was the only to have electrocardiographic alterations. Romberg's signal and profound hyporreflexia was obtained in case 3, whose family had a lot of member with catarat. Biopsy of the non ocular muscles was made too, in spite of patient's symptoms had been concerning to ocular muscles only. All of non ocular muscles had miogenic features. In electromyogram examination of non ocular muscles the miogenic features were observed too. Therefore, we believe in diffuse miogenic process in spite of ocular manifestation had been the only patient's complaints.

REFERENCIAS

1. DRACHMAN, D. A. — Ophthalmoplegia plus, the neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. Arch. Neurol. (Chicago) 18:654, 1968.
2. DUBOWITZ, V. & BROOKE, M. H. — Muscle Biopsy: a modern Approach. W. B. Saunders Co Ltd. (London), 1973.
3. FREITAS, M. R. G. & NASCIMENTO, O. J. — Miopatia ocular descendente. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 33:161, 1975.
4. KEARNS, T. P. & SAYRE, G. P. — Retinitis pigmentosa, externas ophthalmoplegia and complete heart block. Arch. Ophthal. (Chicago) 60:280, 1958.
5. KILOH, L. G. & NEVIN, S. — Progressive dystrophy of external ocular muscles (ocular myopathy). Brain 74:115, 1951.
6. LEVY, J. A. — Miopáticas. 1ª Edição. Livraria Atheneu, São Paulo, 1978.
7. LUNDBERG, O. — Ocular myopathy with hypogonadism. Acta Neurol. Scandinavica 38:142, 1962.
8. MENDONÇA, L. I. Z. & LEVY, J. A. — O metabolismo glicídico muscular em pacientes com distrofia muscular progressiva: o teste da tolerância à glicose. In: VIII Congresso Brasileiro de Neurologia, Resumos de Trabalhos, pp 152-154, Brasília, 1978.
9. NOBREGA, J. A. M.; ERWEN, C. M.; VILANOVA, L. C. P. & LIMA, J. G. C. — Ophthalmoplegia extrínseca progressiva. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 37:420, 1979.

10. PASCUZZI, L.; DIAS, J. C.; CAVALIERI, M. J.; GAGIOTTI, G. M. & MELARAGNO F^o, R. — Miopatia ocular tipo Kiloh-Nevin. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 37:424, 1979.
11. ROSENBERG, R. N.; SCHOTLAND, D. L.; LOVELACE, R. E. & ROWLAND, L. P. — Ophthalmoplegia progressive. *Arch. Neurol.* (Chicago) 19:362, 1968.
12. SCHWARZ, G. A. & CHAU-NAO, L. — Chronic progressive external ophthalmoplegia: a clinical and neuropathologic report. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 71:31:53, 1954.

*Instituto de Neurologia Deolindo Couto — Av. Venceslau Brás 95, Botafogo — 22290
Rio de Janeiro, RJ — Brasil.*