

ATROFIA MUSCULAR PROXIMAL NEUROGENICA HEREDITARIA (DOENÇA DE WOHLFART-KUGELBERG-WELANDER)

ESTUDO CLINICO, ELETROMIOGRAFICO E ANATOMO-PATOLOGICO
DE 3 IRMÃOS

MARCOS R. G. DE FREITAS *
OSVALDO J. M. NASCIMENTO **

As afecções caracterizadas por atrofia muscular, de evolver lento, devido ao comprometimento das células das pontas anteriores da medula, vêm sendo melhor estudadas após o advento da eletromiografia e da histopatologia muscular. Assim, várias doenças incluídas entre as atrofia musculares progressivas merecem ser melhor situadas no grupo das amiotrofias espinhais. Wohlfart e col.¹⁹, em 1955, estudaram 7 pacientes com fraqueza e amiotrofia proximal dos membros de origem medular, aparentando afecção muscular primária. Kugelberg e Welander¹³, em 1956, revendo 12 pacientes em 8 famílias com o diagnóstico de distrofia muscular progressiva mediante eletromiografia e biópsia muscular, procuraram situar a lesão no motoneurônio medular, caracterizando assim uma nova entidade nosológica, que consistiria, basicamente, em: 1) fraqueza e amiotrofia proximal, começando nos membros inferiores e comprometendo mais tarde os superiores; 2) presença em alguns casos de miofasciculações; 3) início na infância ou na adolescência; 4) evolver lentamente progressivo; 5) transmissão hereditária do tipo recessivo; 6) alterações eletromiográficas e histopatológicas musculares de caráter neurogênico. Os casos descritos por Hausmanowa-Petrusewics e col.⁹ e Spira¹⁶ ocorreram também em jovens com herança do tipo recessivo não ligado ao sexo. Finkel⁵ e Tsukagoshi e col.¹⁷ relataram a mesma entidade em pacientes adultos, com o mesmo padrão genético. Entretanto, alguns autores como Magee e De Jong¹⁵, Levy e Wittig¹⁴, Armstrong e col.¹, Cianchetti e col.³, descreveram herança do tipo dominante nos pacientes estudados. Em alguns destes o início era na infância e em outros na adultidade. Nos exemplares mórbidos examinados por Hurwitz e col.¹⁰ e Gross⁷ não houve evidência de antecedentes familiares.

* Responsável pela Disciplina de Neurologia no Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense, Auxiliar de Ensino de Neurologia da U.F.R.J. (Instituto de Neurologia Deolindo Couto), Serviço do Prof. Bernardo Couto; ** Auxiliar de Ensino de Neurologia da Universidade Federal Fluminense, Auxiliar de Ensino de Neurologia da U.F.R.J.

Devido à evolução lenta e, na maioria das vezes benigna, poucos são os estudos anátomo-patológicos confirmando a origem medular deste processo mórbido. Os casos estudados por Gardner-Medwin e col.⁶, Kohn¹² e Kennedy e col.¹¹ revelaram degeneração celular nas pontas anteriores da medula e desmielinização das raízes anteriores.

A oportunidade que tivemos de examinar três irmãos, com afecção semelhante à descrita inicialmente por Wohlfart, Kugelberg e Welander, levou-nos à apresentação das seguintes observações. É apresentado também o estudo anátomo-patológico medular em um deles.

OBSERVAÇÕES

CASO 1 — J. C. A. (Reg. 89620, Hospital Universitário Antonio Pedro), 34 anos, branco, brasileiro, solteiro, internado em 01-48-74. Início aos 8 anos com dificuldade para andar, de evoluir lento e progressivo, sendo que, aos 14 anos, só o fazia amparado; aos 26 anos ficou restrito ao leito; nesta mesma época, o paciente refere fraqueza e atrofia nos membros superiores. Na internação, apresentava-se intensamente dispneico. *Antecedentes pessoais* — Virozes comuns à infância. *Antecedentes familiares* — Dois irmãos (casos 2 e 3) com o mesmo quadro (Fig. 1). *Exame neurológico* — Amiotrofias generalizadas, mais intensas nas cinturas escapular e pélvica. Miofasciculação nos membros superiores. Astasoabasia. Diminuição acentuada de força nos quatro membros, principalmente nos segmentos proximais. Hipotonia generalizada. Reflexos cutâneo-plantares e profundos abolidos. Sensibilidade superficial e profunda normal. Nervos cranianos sem alterações. *Exames complementares* — Hemograma normal. Glicose, uréia, creatinina normais. Reações para sífilis negativas. T.G.O. 30 U. Dehidrogenase láctica 420 UI. Creatino-fosfoquinase 60 U sigma. Aldolase 5 UI. Urina normal. Eletrocardiograma normal. Radiografias de tórax e coluna vertebral normais. *Biópsia muscular* da panturrilha D (Fig. 5 A) — Observa-se severa atrofia muscular, traduzida por substituição de fibras musculares, em vários graus de degeneração, por tecido adiposo. Núcleos picnóticos são observados. **Conclusão** — grau extremo de atrofia

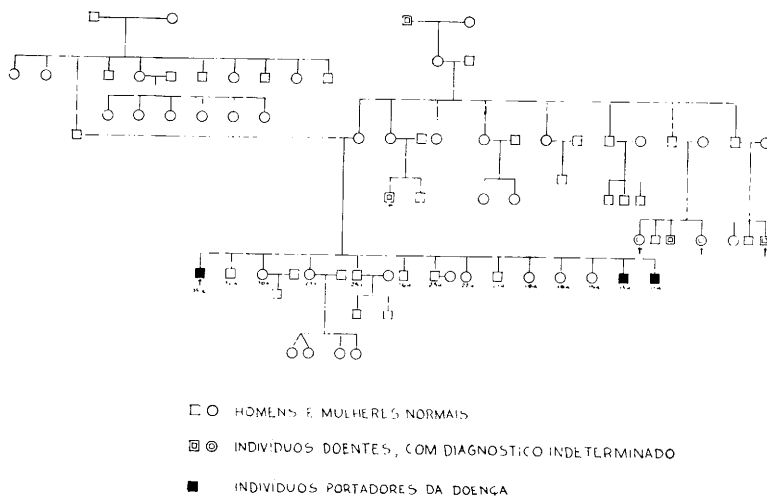


Fig. 1 — Heredograma.

muscular, sem que se possa sugerir se do tipo primário ou secundário. *Evolução* — O paciente apresentou quadro de broncopneumonia e, apesar do tratamento, faleceu em 23-08-74. *Estudo anátomo-patológico* — A necrópsia, observou-se intensa broncopneumonia, responsabilizada como “causa mortis”. A musculatura estudada apresentava-se com vários graus de atrofia, estando em muitas áreas substituída por abundante tecido adiposo, principalmente nos músculos proximais dos membros e intercostais. Não havia infiltrados inflamatórios e as artérias e veias mostravam aspecto normal. As fibras nervosas achavam-se em desmielinização. Os fusos musculares encontravam-se atípicos, com atrofia das fibras. Os envoltórios meníngeos, o cérebro, o cerebelo e o tronco cerebral não revelaram alterações macro ou microscópicas dignas de nota. O estudo histopatológico da medula revelou acentuada degeneração celular das pontas anteriores, em todos os seus segmentos. As células nervosas achavam-se em graus variáveis de atrofia, estando as mais acometidas com aspecto de contração celular, com núcleos picnóticos (Fig. 2 A). Nas pontas posteriores e laterais, as lesões eram semelhantes, porém de pequena intensidade. Em substituição ao despovoamento celular, instalou-se intensa gliose (Fig. 2 B). As vias ascendentes e descendentes medulares não estavam desmielinizadas. As raízes anteriores achavam-se moderadamente desmielinizadas (Fig. 2 D).

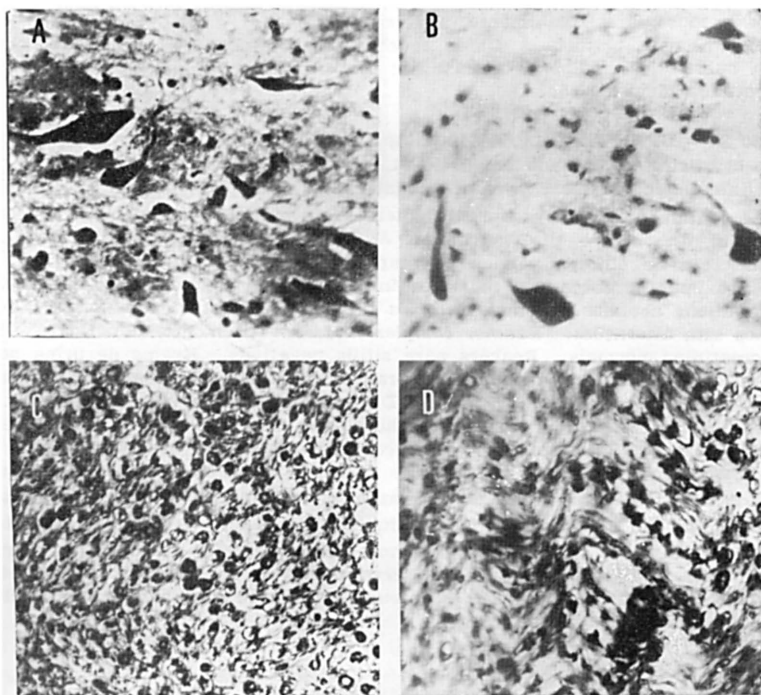


Fig. 2 — Caso 1 (J. C. A.) — Exame histopatológico da medula: em A, neurônios da ponta anterior hipercromáticos e contraídos, em diferentes graus de degeneração (H.E. 240 x); em B, área de ponta anterior, mostrando substituição da população neuronal por intensa gliose (H.E. 240 x); em C, raiz posterior, revelando mielinização normal (Heidenheim-Woelche 450 x); em D, raiz anterior, com perda da mielina (Heidenheim-Woelche 450 x).

Caso 2 — L. C. A. (Reg. 69609, Hospital Universitário Antonio Pedro), 13 anos, branco, brasileiro, examinado em 01-10-74. Início aos 7 anos de idade com dificuldade para andar, que vem acentuando-se lentamente. Nega distúrbios nos membros superiores. *Antecedentes pessoais* — Virozes comuns à infância. *Exame neurológico* — Amiotrofia de cintura pélvica, coxas e cintura escapular (Fig. 3). Pés cavos. Miofasciculações nas regiões glúteas. Marcha anserina. Diminuição de força nos músculos proximais dos membros inferiores. Hipotonia de membros inferiores. Reflexos patelares diminuídos e aquileus abolidos. Sensibilidade normal. Nervos cranianos sem alterações. *Exames complementares* — Hemograma normal. Glicose, uréia, creatinina normais. Reações para sífilis negativas. Exame de urina normal. Radiografia de tórax normal. Radiografia de coluna lombo-sacra mostrando fusão incompleta do arco posterior de L₅ e S₁. *Eletromiograma* dos médios glúteos esquerdo e direito (Fig. 4 A e 4 B) — Potenciais de inserção normais. Em repouso, fasciculação. Durante a contração voluntária: a) fraca, unidades motoras amplas, frequência superior a 15 c/s; duração superior a 7 m/s, dando ao traçado aspecto simples acelerado; b) média, potenciais polifásicos com pontas de curta duração. Conclusão: EMG sugestivo de processo neurogênico. Concomitantemente, visualizam-se potenciais polifásicos de curta duração, sugestivos de alteração da fibra muscular. EMG com alterações neurogênicas e alterações do tipo miogênico (Dr. Fernando Sepúlveda). *Biópsia muscular* da panturrilha D (Fig. 5 B) — Fibras musculares igualmente atrofiadas, com pseudoproliferação dos núcleos no sarcolema, em perleio a fibras musculares em vários graus de atrofia, com discreta substituição adiposa. Conclusão: atrofia muscular neurogênica com áreas de acentuada degeneração.

Caso 3 — B. C. A. (Reg. 69610, Hospital Universitário Antonio Pedro), 11 anos, branco, brasileiro, examinado em 01-10-74. Aos 9 anos de idade principiou a apresentar dificuldade na marcha, com quedas frequentes. Tal dificuldade vem agravando-se lentamente. Não apresenta queixas em relação aos membros superiores. *Antecedentes pessoais* — Virozes comuns à infância. *Exame neurológico* — Amiotrofia discreta de cintura pélvica e escapular (Fig. 3). Marcha anserina. Diminuição proximal de força nos membros inferiores, com hipotonia dos mesmos. Reflexos aquileus abolidos. Demais reflexos presentes. Sensibilidade normal. Nervos cranianos sem alterações. *Exames complementares* — Hemograma normal. Glicose, uréia, creatinina normais. Reações para sífilis negativas. Exame de urina normal. Radiografias de tórax e coluna vertebral normais. *Eletromiograma* dos médios glúteos esquerdo e direito (Fig. 4 C e 4 D) — Potenciais de inserção normais. Em repouso, silêncio elétrico. Durante contração muscular interpõem-se: a) potenciais de longa duração; b) potenciais polifásicos constituídos de pontas de curta duração; c) unidades motoras de amplitude variável. Conclusão: EMG sugestivo de alteração neurogênica mesclada de alteração do tipo miogênico (Dr. Fernando Sepúlveda). *Biópsia muscular* da panturrilha D (Fig. 5 C) — Músculo demonstrando atrofia de suas fibras de maneira uniforme dentro de seus fascículos. As angulações habituais da fibra muscular são observadas nos cortes transversais. Os núcleos mostram-se grupados no sarcolema (pseudoproliferação dos núcleos). Conclusão: atrofia muscular neurogênica.

COMENTARIOS

Nos 3 pacientes, o início da afecção ocorreu na infância, com fraqueza e atrofia localizadas, inicialmente, nos músculos proximais dos membros inferiores, sendo que, em um (caso 3), foram acometidos posteriormente os membros superiores e a musculatura distal. Miofasciculações foram observadas em 2 deles (caso 1 e caso 2). O evolver foi lentamente progressivo; o irmão mais velho deixou de andar após 18 anos de evolução e faleceu 26

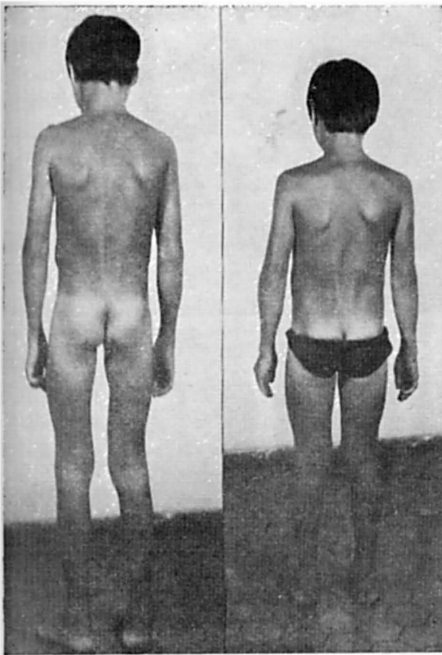
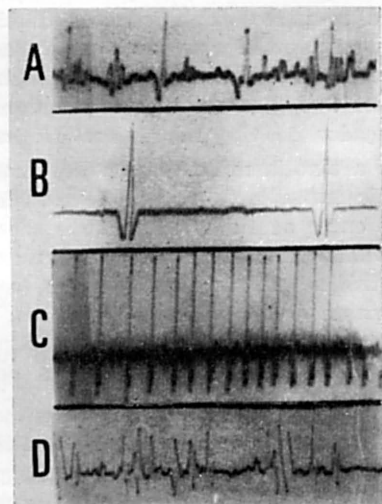


Fig. 3 — Casos 2 e 3 (L. C. A. à esquerda e B.C.A. à direita) — Amiotrofia da cintura pélvica e cintura escapular.

Fig. 4 — Eletromiogramas: em A e B (caso 2, L. C. A.), músculos médio glúteos, E e D — traçado com alterações do tipo neurogênico e miogênico. Em C e D (caso 3, B. C. A.), músculos médio glúteos E e D — alterações neurogênicas mescladas com alterações miogênicas.



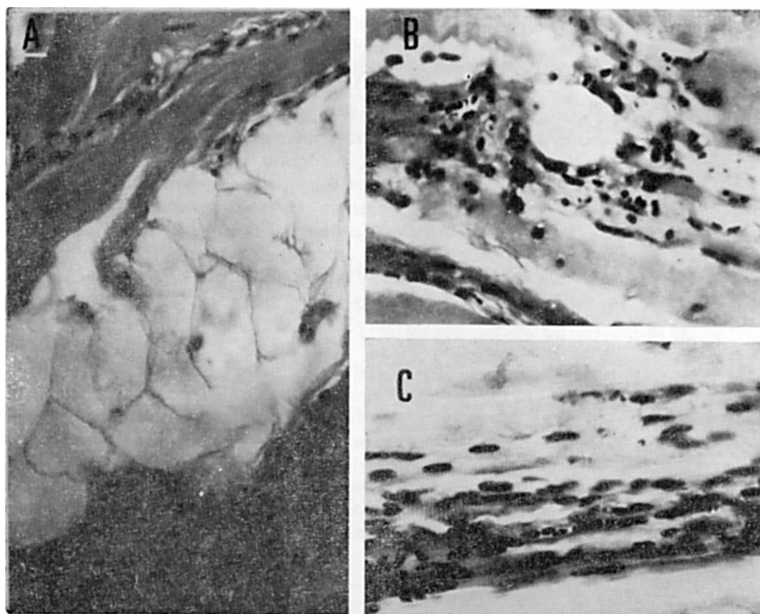


Fig. 5 — Biópsias musculares das panturrilhas. Em A (caso 1), atrofia muscular com substituição adiposa (H.E. 240 x); em B caso 2), fibras musculares com vários graus de atrofia, flocculação do sarcoplasma e fagocitose (H.E. 240 x); em C (caso 3), fibras mostrando o mesmo grau de atrofia com pseudoproliferação dos núcleos do sarcolema (H.E. 240 x).

anos após o início dos primeiros sintomas. A hereditariedade parece ser do tipo recessivo, porém, o fato da doença ter ocorrido em paciente do sexo masculino, não nos autoriza a classificá-la como ligada ao sexo, uma vez que somente uma geração foi examinada. O eletromiograma realizado nos casos 2 e 3 mostrou-se com alterações do tipo neurogênico, mescladas com traçados do tipo miogênico. No estudo histopatológico em um deles (caso 1), a atrofia muscular era acentuada, não permitindo caracterizar com precisão tratar-se do tipo de denervação ou distrófico. Em outro paciente (caso 2), entre as fibras musculares mostrando atrofia do tipo secundário, observavam-se fibras em diferentes graus de degeneração compatíveis com processo distrófico. No irmão mais novo (caso 3), as alterações histopatológicas eram somente do tipo neurogênico. Com estes elementos chegamos à conclusão de tratar-se de afecção caracterizada por atrofia muscular, por lesão do neurônio motor da medula (doença de Wohlfart-Kugelberg-Welander).

É sabido que em doenças dos motoneurônios medulares, de evolução lenta, podemos encontrar alterações histológicas compatíveis com quadro miopático. Wohlfart e col.¹⁹, Gross⁷, Tsukagoshi e col.¹⁷ e Hausmanowa-Petrusewics e col.⁹ já mencionavam alterações do tipo miogênico encontradas em algumas

das biópsias musculares de seus pacientes. Drachmann⁴, estudando os músculos de 17 pacientes acometidos de poliomielite, encontrou em todos eles, alterações tidas como de padrão miopático; variação do tamanho da fibra muscular, presença de núcleo central, floculação do sarcoplasma, regeneração da fibra, fibrose endomisial e outras. Assim, consideramos as alterações distróficas encontradas em um dos nossos pacientes como sendo devidas à denervação de evolução lenta. Com o mesmo raciocínio, podemos explicar os achados do tipo miogênico, verificados em dois traçados eletromiográficos (caso 2 e caso 3). Estes não traduziriam a existência de processo primário muscular e sim a ocorrência de amiotrofia por denervação de longa duração. Tal aspecto eletromiográfico foi visto por Haase e Shy⁸, estudando 17 pacientes com doença de Charcot-Marie-Tooth. Em 4 deles foram feitos eletromiogramas, dos quais 2 revelaram alterações neurogênicas e miogênicas. Não encontramos, nos casos publicados sobre doença de Wohlfart-Kugelberg-Welander, padrões eletromiográficos mistos, como os nossos. Devido à evolução crônica desta entidade, somente 3 casos são relatados na literatura com estudos de autópsia (Gardner-Medwin e col.⁶, Kennedy e col.¹¹ e Kohn¹²). Em todos eles foi encontrada degeneração celular nas pontas anteriores da medula, localizando, assim, o início do processo mórbido no neuro-eixo. No paciente estudado por Kohn¹², é citada ainda degeneração ocasional de neurônios das pontas laterais e posteriores, além da desmielinização das raízes anteriores. A oportunidade que tivemos de realizar estudo de necrópsia em um dos nossos pacientes (caso 1) nos levou a encontrar as mesmas alterações dos referidos autores. Constitui, assim, a nossa observação, a quarta citada na literatura universal.

RESUMO

Os autores relatam os casos de três irmãos com fraqueza e amiotrofia proximal dos membros de início na infância. Os estudos eletromiográficos e de biópsias musculares revelaram alterações do tipo neurogênico de perimeio com alterações miogênicas. Fazem consideração sobre esta singular associação, considerando as alterações do tipo miopático como secundárias à denervação de longa duração. O estudo histopatológico medular, em um dos pacientes, revelou degeneração das células motoras das pontas anteriores, constituindo, assim, o 4.º estudo de autópsia da doença de Wohlfart-Kugelberg-Welander, na literatura.

SUMMARY

Hereditary proximal neurogenic muscular atrophy (Wohlfart-Kugelberg-Welander disease): report of three cases

The cases of three brothers with proximal weakness and muscles atrophies beginning in childhood are reported. Muscles biopsies and electromyographic studies have shown neurogenic pattern of atrophy and a dystrophy-like

picture. It is concluded that this histological and eletromyographic picture can occur in pure partial denervation of long standing. The histopathologic study of the spinal cord of one patient revealed degenerative changes and loss of anterior horn ganglion cells. This is the fourth case of Wohlfart-Kugelberg-Welander disease with postmortem examination.

REFERENCIAS

1. ARMSTRONG, R. M.; FOGELSON, M. A. & SILBERBERG, H. — Familial proximal spinal muscular atrophy. *Arch. Neurol.* (Chicago) 14:208, 1966.
2. BECKER, P. E. — *Genética Humana*. Tomo V/1. Ediciones Toray S.A., Barcelona, 1969.
3. CIANCHETTI, C.; TONATO, M. & SIGNORINI, E. — Amiotrofia prossimale familiare benigna ad inizio tardivo. *Riv. Pat. Nerv. Ment.* 90:481, 1969.
4. DRACHMAN, D. B. — Myopathic changes in chronically denervated muscle. *Arch. Neurol.* (Chicago) 16:14, 1967.
5. FINKEL, N. — A forma pseudomiopática tardia da atrofia muscular progressiva heredofamiliar. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 20:307, 1962.
6. GARDNER-MEDWIN, D.; HUDGSON, P. & WALTON, J. N. — Benign spinal muscular atrophy arising in childhood and adolescence. *J. Neurol. Sci.* 5: 121, 1967.
7. GROSS, M. — Proximal spinal muscular atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* (London) 29:29, 1966.
8. HAASE, G. R. & SHY, M. — Pathological changes in muscle biopsies from patients with peroneal muscular atrophy. *Brain* 83:631, 1960.
9. HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I.; SOBKOWICZ, H.; ZIELINSK, S. & DOBOSZ, I. — A propos d'atrophies musculaires juvéniles hérédo-familiales. *Schweiz Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.* 90:255, 1962.
10. HURWITZ, L.; LAPRESLE, J. & GARCIN, R. — Atrophie musculaire neurogène de topographie proximale et symétrique simulant une myopathie. *Rev. Neurol.* (Paris) 104:97, 1961.
11. KENNEDY, W. R.; ALTER, M. & SUNG, J. H. — Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. *Neurology* 18:673, 1968.
12. KOHN, R. — Postmortem findings in a case of Wohlfart-Kugelberg-Welander disease. *Confin. neurol.* 30:253, 1968.
13. KUGELBERG, E. & WELANDER, L. — Herodofamiliar juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 75: 500, 1956.
14. LEVY, J. A. & WITTIG, E. O. — Atrofia muscular proximal familiar. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 20:233, 1962.
15. MAGEE, K. R. & DE JONG, R. N. — Neurogenic muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch. Neurol.* (Chicago) 2:677, 1960.
16. SPIRA, R. — Neurogenic, familiar, girdle type muscular atrophy. *Confin. neurol.* 23:245, 1963.
17. TSUKAGOSHI, H.; KAKARUSHI, T.; KONDO, K. & TSUBAKI, T. — Hereditary proximal neurogenic muscular atrophy in adult. *Arch. Neurol.* (Chicago) 12:597, 1965.
18. WALTON, J. N. — *Motor Neurone Diseases*. In *Disorders of Voluntary Muscle*. Churchill Livingstone, Edinburgh & London, 1974.
19. WOHLFART, G.; FEX, J. & ELIASSON, S. — Hereditary proximal spinal muscle atrophy simulating progressive muscular distrophy. *Acta psychiat. neurol. Scand.* 30:395, 1955.