

Miopatia Mitocondrial de Forma Atípica e Início Tardio (aspectos clínicos e reabilitativos): Relato de Caso

Mitochondrial Myopathy Of Atypical Form And Late-Onset (clinical and rehabilitation aspects): Case Report

Marco Orsini¹, Marcos RG de Freitas², Mariana P Mello³, Carlos HM Reis⁴, Júlia Fernandes Eigenheer⁵, Osvaldo JM Nascimento⁶, Fábio Porto⁷, Antônio Marcos da Silva Catharino⁸, Leila Chimelli⁹

RESUMO

Introdução. As desordens mitocondriais são doenças genéticas com aspectos clínicos, bioquímicos e genéticos proteiformes que na maior parte das vezes provocam o envolvimento de vários órgãos e sistemas, onde sobressaem as anormalidades mitocondriais como característica histopatológica comum. De prognóstico reservado e caráter progressivo afeta a musculatura estriada esquelética e outros órgãos e sistemas. **Método.** Relatamos o caso de um homem que aos 70 anos apresentou lentamente paresia em terço distal dos membros inferiores e dificuldades na marcha. A biópsia muscular apontou a presença de algumas fibras ragged red. No diagnóstico diferencial foram excluídas: miastenia gravis, orbitopatia de Basedow-Graves e distrofia oculofaríngea. **Conclusão.** Chamamos a atenção para a atípica distribuição da fraqueza muscular, idade de início dos primeiros sintomas e a ausência de alterações em outros órgãos e sistemas. A fisioterapia faz-se necessária para um melhor gerenciamento da fraqueza muscular e da habilidade do paciente na execução de atividades cotidianas.

Unitermos. Mitocôndria, Miopatia, Prognóstico, Avaliação.

Citação. Orsini M, de Freitas MRG, Mello MP, Reis CHM, Eigenheer JF, Nascimento OJM, Porto F, Catharino AMS, Chimelli L. Miopatia Mitocondrial de Forma Atípica e Início Tardio (aspectos clínicos e reabilitativos): Relato de Caso.

1. Graduando em Medicina, Doutorando em Neurologia na Universidade Federal Fluminense - UFF, Professor Titular da Escola Superior de Ensino Helena Antipoff - ESEHA, Niterói-RJ, Brasil.

2. Neurologista, Doutor, Professor Titular e Chefe do Serviço de Neurologia da UFF, Niterói-RJ, Brasil.

3. Fisioterapeuta, Programa de Iniciação Científica da UFF, Niterói-RJ, Brasil.

4. Neurologista, Doutorando em Neurologia na UFF, Niterói-RJ, Brasil.

5. Graduanda em Medicina na UNIGRANRIO, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

6. Neurologista, Doutor, Professor Titular e Coordenador da Pós-Graduação em Neurologia da UFF, Niterói-RJ, Brasil.

7. Neurologista, Residente do Serviço de Neurologia - HUAP - UFF, Niterói-RJ, Brasil.

8. Neurologista, Doutorando em Neurologia na UNIRIO, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

9. Médica Patologista, Professora Titular do Departamento de Patologia da UFRJ, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

ABSTRACT

Introduction. The mitochondrial diseases are genetic disorders with diverse clinical, biochemical and genetic aspects that usually involve some organ systems that stand out the mitochondrial abnormalities as ordinary histopathological appearance. It has a reserved prognosis and progressive course that affects the skeletal muscles and others organs and systems. **Method.** We report the case of a man that at the age of 70 years presented slowly weakness in distal third of the lower limbs and gait disturbances. The muscular biopsy showed the presence of some ragged red fibers. In the differential diagnosis were excluded: myasthenia gravis, Basedow-Grave orbitopathy and oculofaríngeal dystrophy. **Conclusion.** We call attention for the atypical distribution of the muscular weakness, age of beginning of the first symptoms and absence of alterations in others organs and systems. The physiotherapy becomes necessary for one better management of the muscular weakness and the ability of the patients in the execution of daily activities.

Keywords. Mitochondria, Myopathy, Prognosis, Evaluation.

Citation. Orsini M, de Freitas MRG, Mello MP, Reis CHM, Eigenheer JF, Nascimento OJM, Porto F, Catharino AMS, Chimelli L. Mitochondrial Myopathy Of Atypical Form And Late-Onset (clinical and rehabilitation aspects): Case Report.

Trabalho realizado no Serviço de Neurologia (Setor de Doenças Neuromusculares) da Universidade Federal Fluminense - UFF, Niterói-RJ, Brasil.

Endereço para correspondência:

Marco Orsini
R Professor Miguel Couto, 322, complemento 1001.
CEP 24230-240, Niterói-RJ, Brasil.
E-mail: orsini@predialnet.com.br

Relato de Caso
Recebido em: 30/06/08
Aceito em: 03/11/08
Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

As miopatias mitocondriais são consideradas um grupo de desordens que podem comprometer uma variedade de órgãos e apresentar fenótipos variáveis. Frequentemente afetam o sistema nervoso central e a musculatura esquelética e cardíaca. Na maioria dos casos são caracterizadas por deficiências na fosforilação oxidativa como resultado da mutação do DNA mitocondrial (mtDNA). Na medida em que o mtDNA mutante excede determinado limiar, o metabolismo energético oxidativo torna-se reduzido e o fenótipo patológico é expressado¹⁻³.

São marcadas pelo aumento do número de mitocôndrias na fibra muscular e aumento do tamanho ou a existência de inclusões cristalinianas anormais. O exame histoquímico revela um padrão de cores nas fibras musculares que resulta do acúmulo de mitocôndrias aumentadas de tamanho⁴.

Relatamos o caso de um paciente que aos 70 anos iniciou quadro marcado por fraqueza muscular e fadiga anormal, com predominância no terço distal dos membros inferiores. Atentamos para a apresentação atípica de nosso caso, devido ao início na oitava década de vida e comprometimento muscular isolado. O estudo foi realizado no Departamento de Doenças Neuromusculares do Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP).

MÉTODO

Relato de caso

Homem, branco, 72 anos, contador aposentado, relatou que há aproximadamente 30 meses começou a apresentar um quadro marcado por fraqueza muscular e fadiga anormal localizado em terço distal dos membros inferiores. Atividades como subir e descer escadas, caminhar por longas distâncias e ultrapassar obstáculos tornaram-se dificultadas devido à instabilidade apresentada associada ao risco de quedas. Afirma que mãe e tia apresentavam dificuldades ao caminhar. Ao exame neurológico foi constatado um quadro de paresia em membros inferiores de predomínio distal (Tabela 1)⁵. Vale ressaltar que embora nosso paciente não tenha relatado fraqueza muscular nos grupamentos musculares do complexo superior, alguns músculos apresentavam força diminuída. Os reflexos profundos estavam normais, com exceção do bicipital e aquileu, que encontravam-se abolidos. A sensibilidade (superficial e profunda) estava normal, assim como os outros tópicos do exame. Na figura 1, podemos perceber a dificuldade de nosso paciente na realização do movimento de flexão dorsal e ligeira atrofia dos músculos do terço distal do membro inferior direito (ventre

Tabela 1. Avaliação da Força Muscular em Membros Superiores e Inferiores. MRC (*Medical Research Council*).

Músculos	Lado Esquerdo	Lado Direito
Biceps Braquial	5	5
Extensor Radial do Carpo	5	5
Tríceps Braquial	4	4
Deltóide	4	4
Redondo Menor	4	4
Coracobraquial	4	4
Braquiorradial	5	5
Flexores dos Dedos	4	4
Interósseos Dorsais e Palmares	4	4
Iliopsoas	4	4
Quadriceps Femoral	5	4
Tibial Anterior	2	2
Extensor Longo do Hálux	2	3
Flexores Plantares	3	3
Glúteo Máximo	3	3
Glúteos (Pequeno e Médio)	2	3
Adutores da Coxa	5	5
Abdutores da Coxa	4	4

medial do gastrocnêmio). A eletroneuromiografia revelou algumas poucas fibrilações em ambos os músculos gastrocnêmios. Um recrutamento miopático foi encontrado nestes, assim como, nos tibiais anteriores e no bíceps femoral direito. O potencial de ação motora apre-



Figura 1. Atrofia dos músculos do membro inferior direito.

sentava baixa amplitude e curta duração. A ressonância magnética não evidenciou alterações quer em medula espinhal, quer em estruturas supra-espinhais. A biópsia

relato de caso

revelou algumas fibras musculares com acúmulo de mitocôndrias aumentadas na periferia, que se apresentam como grânulos corados em vermelho com o tricômico de Gomori. São as fibras “*ragged-red*” (fibras vermelhas rasgadas). Na reação para succino-dehidrogenase (SDH) coram-se em azul escuro na periferia, indicando atividade oxidativa aumentada, e são negativas com a reação para citocromo oxidase (COX). Tais aspectos estão ilustrados nas figuras 2, 3, 4, respectivamente. Atualmente faz uso de ubiquinona (120mg/dia) e realiza fisioterapia para gerenciamento da fraqueza muscular e melhora da capacidade cardio-respiratória. O projeto de pesquisa foi autorizado pelo Comitê de ética da instituição e o paciente assinou o Termo de consentimento livre e esclarecido.

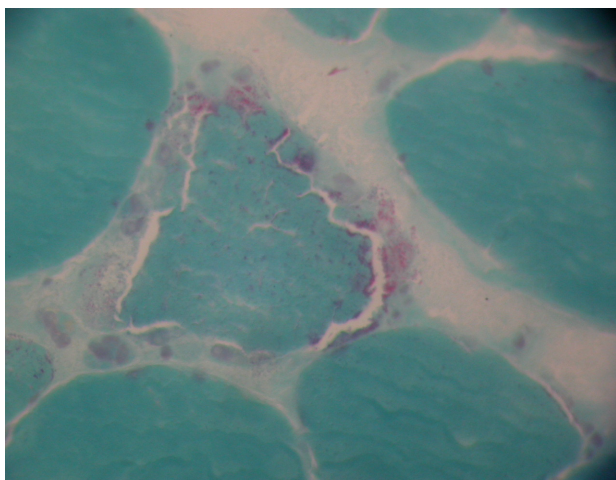


Figura 2. Fibras musculares com acúmulo de mitocôndrias aumentadas na periferia, que se apresentam como grânulos corados em vermelho com o tricômico de Gomori.

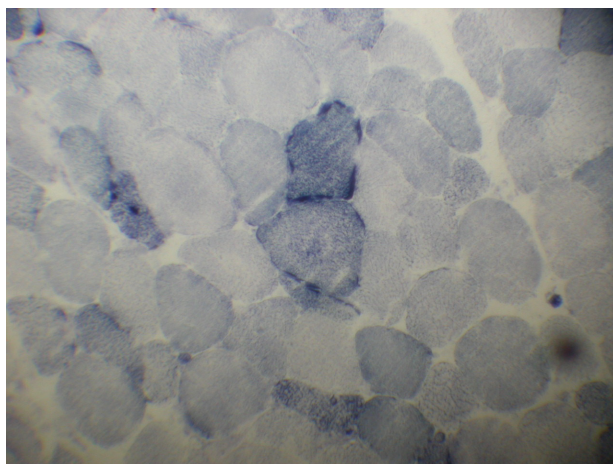


Figura 3. Na reação para succino-dehidrogenase (SDH) as fibras musculares coram-se em azul escuro na periferia, indicando atividade oxidativa aumentada.

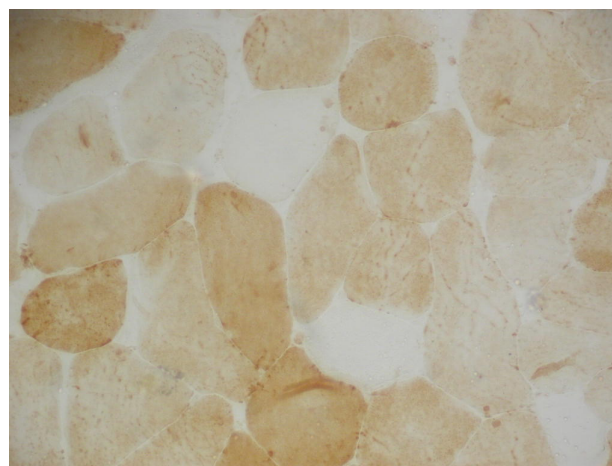


Figura 4. Fibras Musculares: Negativas com a reação para citocromo oxidase (COX).

DISCUSSÃO

As miopatias mitocondriais são geralmente simétricas e acometem a musculatura proximal dos membros. Foram reconhecidas pela primeira vez sob a descrição de “miopatia megaconial” e “miopatia pleoconial”. Podem ocorrer em qualquer idade, isoladamente ou em combinação com disfunção no sistema nervoso central (SNC), por isso mesmo, são também denominadas encefalomiopatias mitocondriais⁶⁻⁸. Outras denominações podem ser referidas como citopatia mitocondrial, encefalopatia mitocondrial, oftalmoplegia plus e doença óculo-crânio-somática com fibras *ragged-red*.

Foram relatados 12 casos de miopatia mitocondrial com estudo histoquímico do músculo esquelético. Nove pacientes eram do sexo masculino. A idade de início dos sintomas variou desde o período neonatal até os 35 anos de idade (média aos 14 anos). Foram identificadas como características clínicas principais a fraqueza muscular, oftalmoplegia e ptose palpebral em 10 pacientes. Um paciente apresentou quadro de intolerância a exercícios e outro além da fraqueza muscular, alterações comportamentais. Em nosso caso os primeiros sintomas da doença ocorreram no início da oitava década de vida e de forma isolada. Não ocorreram alterações em outros órgãos e/ou sistemas⁹.

A forma mais benigna de miopatia mitocondrial, pode causar somente fraqueza muscular leve de predomínio proximal, que tende a ser mais intensa nos membros superiores. Há intolerância ao exercício em quase metade dos pacientes. A progressão é geralmente lenta e os pacientes podem levar uma vida praticamente normal¹⁰. Na extremidade grave do espectro está uma miopatia infantil com fraqueza e acidose láctica

que se torna evidente já na primeira semana de vida e é fatal antes de 12 meses. A atividade de citocromo C oxidase é praticamente ausente no tecido muscular.

Das mutações associadas à síndrome predominantemente miopática, a mais comum está na posição 3250 do genoma mitocondrial. O aspecto histológico comum à maioria das miopatias mitocondriais é a presença de *ragged red fibers*¹¹⁻¹³.

Acreditamos que nosso caso trata-se de uma forma benigna de miopatia mitocondrial devido ao quadro restrito à musculatura estriada esquelética, sem disfunção associada do SNC, evolução lentamente progressiva, independência funcional do paciente e intolerância física a determinadas atividades cotidianas.

Inúmeros estudos envolvendo treinamento aeróbico de intensidade moderada e de curto prazo têm obtido resultados satisfatórios na melhora da capacidade respiratória, resistência à fadiga e tolerância na execução de atividades básicas e instrumentais da vida diária em pacientes com miopatia mitocondrial¹⁴. Devido aos resultados satisfatórios obtidos na literatura atual, sugerimos a participação do mesmo em um programa individualizado composto por hidroterapia e técnicas de facilitação neuromuscular proprioceptiva para gerenciamento da fraqueza muscular e fadiga.

Foi demonstrado que os exercícios concêntricos de alta resistência nos músculos flexores do cotovelo durante 11 dias, resultaram em um aumento de 33% de mtDNA normal, uma diminuição de 43% na atividade da citocromo C oxidase (COX) em fibras musculares negativas e um aumento marcante no diâmetro das mesmas, especialmente nas fibras positivas (COX)¹⁵. O sujeito do estudo, um homem de 59 anos com fraqueza proximal e intolerância ao exercício causado por mutação pontual no RNA, o mtRNA mutante constituía mais de 90% do mtDNA total muscular antes do treinamento. Os pesquisadores sugeriram que tais mudanças foram causadas pela fusão das células satélites desprovidas de mutações no mtDNA em fibras musculares em resposta ao treinamento resistido. Embora seja um relato de caso, este estudo implica em novos conceitos no qual o treinamento induz a ativação de células satélites é utilizado para reverter o acúmulo do mtDNA mutante.

Outros autores atentam que programas de treinamento reabilitativo compostos por exercícios de alta intensidade, apesar de bem tolerados por pacientes com doenças neuromusculares com fraqueza (média a moderada), podem causar efeitos deletérios na musculatura estriada esquelética. Exercícios de alta resistência parecem não oferecer maiores vantagens quando com-

parados a exercícios leves a moderadas¹⁶⁻¹⁸.

Os protocolos de treinamento à base de exercícios para pacientes com miopatias de etiologias várias devem mensurar a intensidade, duração, frequência e o tipo de atividades propostas¹⁸.

CONCLUSÃO

Nossos achados atentam para uma forma atípica de miopatia mitocondrial, já que os primeiros sintomas foram relatados na oitava década de vida. Malgrado a semelhança dos achados clínicos de nosso paciente aos da literatura, respeitando-se algumas diferenças metodológicas, ressaltamos a importância da elucidação de alguns dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e, sugerimos o ingresso de nosso caso em um programa reabilitativo composto por exercícios de intensidade moderada, após uma minuciosa avaliação por parte do fisioterapeuta.

REFERÊNCIAS

1. Larsson NG, Clayton DA. Molecular genetic aspects of human mitochondrial disorders. *Ann Rev Genet* 1995;29:151-78.
2. Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M, et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:612-20.
3. Boulet L, Karpati G, Shoubridge EA. Distribution and threshold expression of the tRNA (Lys) mutation in skeletal muscle of patients with myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *Am J Hum Genet* 1992;51:1187-200.
4. Taivassalo T, DeStefano N, Chen J, Karpati G, Arnold DL. Short-term aerobic training response in chronic myopathies. *Muscle Nerve* 1999;22:1239-43.
5. Medical Research Council (MRC). Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. War Memorandum (revised 2nd edition). London: HMSO, 1943. 11-46
6. Venugopal B, Wong KT, Goto YI, Bhattacharjee MB. Mitochondrial disorder, diabetes mellitus, and findings in three muscles, including the heart. *Ultrastruct Pathol* 2006;30:135-41.
7. Horvath R, Hudson G, Ferrari G. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. *Brain* 2006;129:1637-9.
8. Kasahara T, Kubota M, Miyauchi T, Noda Y, Mouri A, Nabeshima T, et al. Mince with neuron-specific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes. *Mol Psychiatry* 2006;11:577-93.
9. Kiyomoto BH, Gabbai AA, Oliveira ASB, Schmidt B, Lima JGC. Miopatia mitocondrial: relato de 12 casos com estudo histoquímico do músculo esquelético. *Arq Neuropsiquiatr* 1991;49:272-8.
10. Gabbai AA, Oliveira ASB. Doenças dos músculos. In: Prado FC, Ramos J, Valle JR. Atualização terapêutica manual prático de diagnóstico e tratamento. 17ª. ed. São Paulo: Artes Médicas; 1995, p.707-8.
11. Larsson NG, Oldfors A. Mitochondrial myopathies. *Acta Physiol Scand* 2001; 171:385-93.
12. Werneck LC, Abdalla H, Lohr A. Melas (Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes): Relato de um caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1987; 45:288-94.
13. Kisanuki YY, Gruis KL, Smith TL, Brown DL. Late-onset mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes

with bitemporal lesions. *Arch Neurol* 2006;63:1200-1.

14. Taivassalo T, DeStefano N, Argov Z, Matthews PM, Chen J, Genge A, et al. Effects of aerobic training in patients with mitochondrial myopathies. *Neurology* 1998;50:1055-60.

15. Taivassalo T, Fu K, Johns T, Arnold D, Kaspati G, Shoubridge EA. Gene shifting: a novel therapy for mitochondrial myopathy. *Hum Mol Genet* 1999;8:1047-52.

16. Ansved T. Muscle Training in muscular dystrophies. *Acta Physiol Scand* 2001;171:359-66.

17. Mette C, Orngreen BS, David B, Olsen MD. *Ann Neurol*. 2005;57:754-7.

18. Orsini M, De Freitas MRG, Nascimento OJM. Precauções na realização de exercícios terapêuticos para pacientes com doenças neuromusculares. *Fisioterapia Ser* 2007;2:272-5.