

A BIÓPSIA MUSCULAR APLICADA NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS.

MUSCLE BIOPSY APPLIED IN THE DIAGNOSIS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

Larissa Aparecida Moreira¹, Sílvia Caroline Batista¹, Maria Sílvia Bergo Guerra², Joyce Beira Miranda da Silva³, Maria Helena Comune Vido⁴

- 1- Autores – Acadêmico do 4º semestre do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA
- 2- Orientadora - Docente de fisiologia humana aplicada do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA
- 3- Colaboradora- Coordenadora do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA
- 4- Colaboradora e revisora do Centro Universitário Amparense – UNIFIA

Resumo:

As doenças neurodegenerativas apresentam sintomatologias diferenciadas e muitas vezes inespecíficas para cada caso. É preciso haver formas mais eficazes de identificação destas patologias que acometem o sistema nervoso central e conseqüentemente o sistema muscular. Uma forma de identificação é a biópsia muscular, que em alguns casos pode fechar diagnósticos, permitindo o início imediato do tratamento e por muitas vezes podendo prolongar e melhorar a qualidade de vida do acometido. Essas doenças, que são de caráter progressivo e degenerativo ainda não apresentam cura, apenas tratamento paliativo. Serão estudadas a Distrofia Muscular de Duchene (DMD), a Miastenia Gravis (MG), além da Esclerose Múltipla sendo esta a desordem desmielinizante com mais ocorrência. A biópsia muscular é conclusiva em casos de DMD e MG, sendo que em ambas podem ser utilizados exames complementares, no caso de ELA a biópsia muscular não é conclusiva e, portanto o diagnóstico é feito por outros exames.

Palavra-chave: Doenças neurodegenerativas, biópsia muscular, diagnóstico.

Abstract:

Neurodegenerative diseases are differentiated symptomatology and often non-specific in each case. There needs to be more effective ways of identifying these diseases that affect the central nervous system and consequently the muscular system. A form of identification is the muscle biopsy, which in some cases can shut diagnostics, enabling the immediate start of treatment and often can prolong and improve the quality of life of the affected. These diseases are progressive and degenerative nature not yet have cure, only palliative treatment. They will be studied Duchenne Muscular Dystrophy, Myasthenia Gravis, besides the MS demyelinating

disorder being the most occurring. Muscle biopsy is conclusive in cases of DMD and MG, and in both additional tests may be used in the case of ELA muscle biopsy is not conclusive and therefore the diagnosis is made by other tests.

Keyword: Neurodegenerative diseases, muscle biopsy. Diagnosis.

Introdução

O Sistema muscular realiza três principais funções. São elas a postura e sustentação, além de apresentar o mais importante papel na produção de calor no organismo, visto que este constitui cerca de 40% do peso do corpo e se encontra em constante atividade, com elevada taxa de metabolismo, e é claro a produção do movimento corpóreo. Esse movimento apenas existe devido à inervação desses músculos. Uma fibra muscular apenas se contrai se houver estímulo vindo de um neurônio. Cada músculo apresenta conexões com diferentes tipos de neurônios, como o neurônio sensitivo (aférente) que conduz impulsos nervosos do músculo ao sistema nervoso central e o neurônio motor (eferente) que conduz impulsos nervosos ao músculo, produzindo sua contração, ou seja, a resposta ao estímulo recebido. Essa junção entre neurônio e músculo é denominada junção neuromuscular, onde o terminal axônico de um nervo motor é ramificado até chegar a um grupo de fibras musculares esqueléticas.³

Doenças neurodegenerativas afetam partes diferentes de toda essa ligação. Algumas afetam o neurônio, como exemplo a degradação da bainha de mielina na Esclerose múltipla, impedindo ou dificultando a propagação dos impulsos nervosos nos neurônios, outras afetam a junção neuromuscular, como na Miastenia Grave, atuando na fenda sináptica, onde há a inibição ou destruição dos receptores de acetilcolina e outras afetam ainda as fibras musculares propriamente ditas, como na doença de Duchene. São os casos das miopatias. Algumas dessas doenças apresentam caráter genético, enquanto outras são adquiridas. Seu diagnóstico pode ser considerado complexo, visto que cada uma apresenta características diferentes.¹⁴

Entre os exames realizados para a identificação, a biópsia muscular é o único exame que pode ser considerado realmente conclusivo para alguns casos de doenças neurodegenerativas. A sintomatologia pode variar entre fadiga muscular, atrofia, fraqueza, hipotonia, fasciculações, diminuição de reflexos, câibras, mialgias, entre outros quadros.¹

Objetivos

Evidenciar a importância da biópsia muscular no possível diagnóstico de doenças neurodegenerativas agregando um maior conhecimento sobre o assunto.

Material e Método

Revisão bibliográfica feita a partir de artigos nacionais e internacionais científicos, encontrados nos sites das bibliotecas virtuais em saúde, sem limitação do ano de publicação, além da utilização de livros textos de fisiologia.

Discussão e Resultados

Distrofia Muscular de Duchene (DMD)

A Distrofia Muscular de Duchene (DMD) é uma patologia que atinge as fibras musculares, por esse motivo se classifica como miopatia. Esse tipo de miopatia se caracteriza por ser de origem genética, predominantemente hereditária e recessiva, ligada ao cromossomo X, sendo mais expressa no sexo masculino se comparado ao feminino. Na DMD, a sintomatologia inicial acontece na infância, onde a criança apresenta dificuldades de deambular. Ao atingir a juventude, o indivíduo não deambula e apresenta disfagia, disartria e dificuldade respiratória. Estima-se que o tempo de vida seja entre 18 e 25 anos. A patologia é oriunda de uma mutação no braço curto do cromossomo X, no locus gênico Xp21, onde se encontra o gene responsável pela síntese da distrofina. A distrofina é uma proteína produzida em todos os humanos saudáveis, no entanto, na DMD, uma deleção presente no seu gene pode ocasionar a falta e/ou a liberação de proteínas deficientes que não produzam o efeito desejado.^{2,6,10,16}

A distrofina é uma proteína encontrada na superfície interna das fibras musculares, caracterizada por manter a homeostase dos músculos estriados esqueléticos, possuindo em uma de suas extremidades ligação com o filamento fino de actina. Não se atribui uma função específica para a proteína em questão, porém acredita-se que possui papel importante sobre a regulação do cálcio no meio intracelular, uma vez que possui função estrutural de suporte em relação à tríade muscular, túbulos T e sarcolema. A ausência da distrofina pode ocasionar danos devido a liberação inadequada do cálcio e assim não efetivar a contração muscular, bem como danos relacionados ao enfraquecimento das miofibras, tornando-a mais susceptível a ruptura nos processos de contração muscular.^{5,7,13,15}

Miastenia Gravis (MG)

A Miastenia Gravis (MG) é uma patologia que, diferente da DMD atinge a junção neuromuscular, onde ocorre a produção de anticorpos contra os receptores pós-sinápticos de acetilcolina, inativando-os e assim inibindo a propagação do potencial de ação entre os neurônios. Esse tipo de inibição dos receptores pode ocorrer por três diferentes causas: endocitose e degradação acelerada de receptores, bloqueio funcional dos locais de ligação da acetilcolina e lesão nos receptores. A MG é classificada como uma doença autoimune, e sua sintomatologia se apresenta por fraqueza, fadiga muscular e ptose palpebral resultantes de

poucas, ou até mesmo a ausência do número de contrações que serão efetivadas no músculo. A miastenia de caráter autoimune se apresenta mais comumente em fase puberal. Já nos recém-nascidos essa doença é caracterizada por ser transmitida da mãe ao filho (forma transitória) que acomete de 10 a 15% dos recém-nascidos filhos de mãe portadoras da MG. Nesses casos ocorrem à passagem dos anticorpos anti-receptores da acetilcolina da mãe para o feto e os sintomas são identificados logo no nascimento, onde o recém-nascido apresenta dificuldades respiratórias, além de choro fraco e comprometimento facial.^{12,14}

Esclerose Múltipla (EM)

A Esclerose Múltipla (EM) é classificada como uma inflamação crônica no sistema nervoso central e estudos apontam que esta pode ser o resultado de fatores que unidos propiciam o surgimento da doença, como predisposição genética do indivíduo, condições ambientais (fatores que ainda estão sendo estudados) como o frio e a umidade, que podem favorecer vários tipos de infecções respiratórias que possam dar início a esse processo, caracterizados por se tornar uma disfunção do sistema imunológico, visto que as células T atacam e destroem a bainha de mielina, além dos oligodendrócitos (células que atuam na remielinização) a partir de uma reação inflamatória. A EM acomete indivíduos jovens, entre a segunda e quarta década de vida e apresenta caráter progressivo e degenerativo. Com o comprometimento da bainha de mielina, os impulsos nervosos apresentam cada vez mais dificuldade de propagação e conseqüentemente as respostas a eles vão se tornando diminuídas no indivíduo. O principal sintoma é a fadiga muscular, sendo que cada paciente apresenta sintomatologia diferente. Porém, em todos os portadores de EM, os sintomas caminham para perda de função motora, problemas na fala, visão, acometimento das funções cerebrais, incapacidade de concentração, além de problemas respiratórios.^{9,11}

Diagnóstico

Após o exame físico, os exames clínicos mais pedidos são o CK (dosagem de creatinofosfoquinase), em que se apresentados valores altos desta enzima, existe a indicação do comprometimento de fibras musculares, EMG (eletroneuromiografia), que consiste na colocação de eletrodos no músculo para indicar lesões em nervos periféricos, junções neuromusculares ou no próprio músculo, estudo molecular em caso de doenças com traços genéticos, além da biópsia muscular com a utilização do estudo histoquímico. A biópsia apresenta necessidade de ser realizado em músculos específicos, como o deltoide, vasto lateral, gastrocnêmico e bíceps braquial.^{5,16}

A partir do estudo de casos feito por Graça et al, 2008, a biópsia histoquímica é feita para preservar a atividade enzimática das fibras musculares a serem analisadas. Após a coleta do material biológico (cerca de 5 mm de comprimento), este é submetido por cerca de 10 segundos em nitrogênio líquido a cerca de -170 °C. Posteriormente é colocada no criostato a temperatura de -30°C e submetido a cortes extremamente finos para serem analisados. A partir desse exame, que é considerado recente para as pesquisas, visto que suas primeiras utilizações ocorreram por volta da década de 50 pode haver a caracterização das fibras por sua

atrofia, hipertrofia, pela forma em que se encontram arrançadas, por degeneração (processos de necrose e fagocitose) e regeneração (onde se encontra fibras granulares), reações inflamatórias, no caso de linfócitos em fibras que não foram necrosadas, além de identificar presença, ausência, anormalidades estruturas não identificadas em outros exames, ou alterações enzimáticas como no caso da identificação da fosfatase alcalina (enzima que se situa na membrana celular) e quando ocorre regeneração muscular, esta aumenta em quantidade.⁴

Na DMD a biópsia muscular apresentará fibras musculares atrofiadas, envoltas por tecido conjuntivo e com a presença de células adiposas – esse achado clínico evidencia a pseudo-hipertrofia do gastrocnêmio por exemplo-, além de apresentar fibras musculares necrosadas. (Figura 1)¹⁶

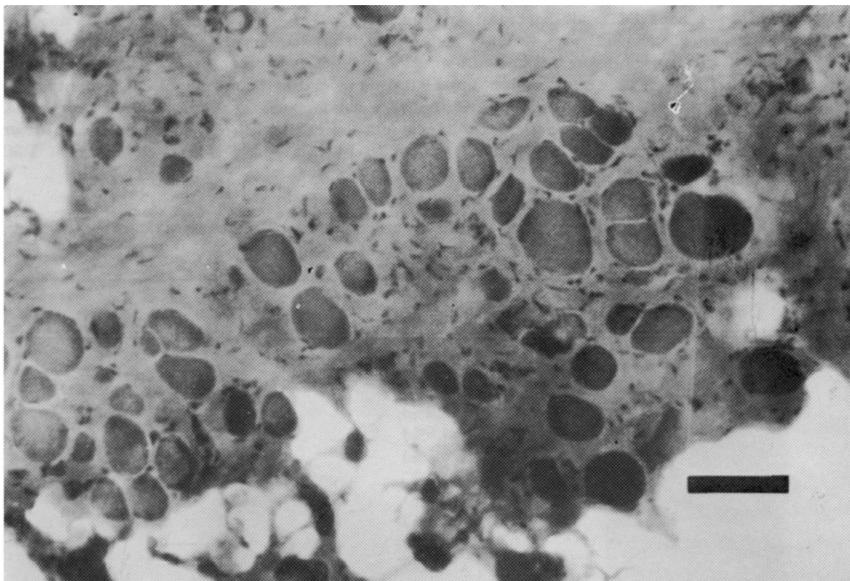


Figura 1- Biópsia muscular na DMD, presença de tecido adiposo e conjuntivo, fibras musculares atrofiadas. (WERNECK et al)

Na MG, após a coleta do fragmento para biópsia muscular e possível tratamento – já citado acima-, é possível identificar alterações em fibras musculares do tipo II. As fibras do tipo II possuem um tamanho aumentado devido ao maior número de miofibrilas em paralelo, favorecendo assim uma maior contratilidade, no entanto, são mais propícias a desenvolverem fadiga. Encontra-se na biópsia da MG atrofia específica das fibras musculares do tipo II e em alguns casos ausência desta, presença de células mais escuras após o procedimento histoquímico para reações em enzimas oxidativas, o que pode se relacionar com a falta de inervação local, e em alguns casos pode vir a acometer as fibras musculares do tipo I. (Figura 2). Com os resultados das biópsias pode ser possível evidenciar que há como distinguir MG de outras doenças que apresentam sintomatologia parecida.¹⁴

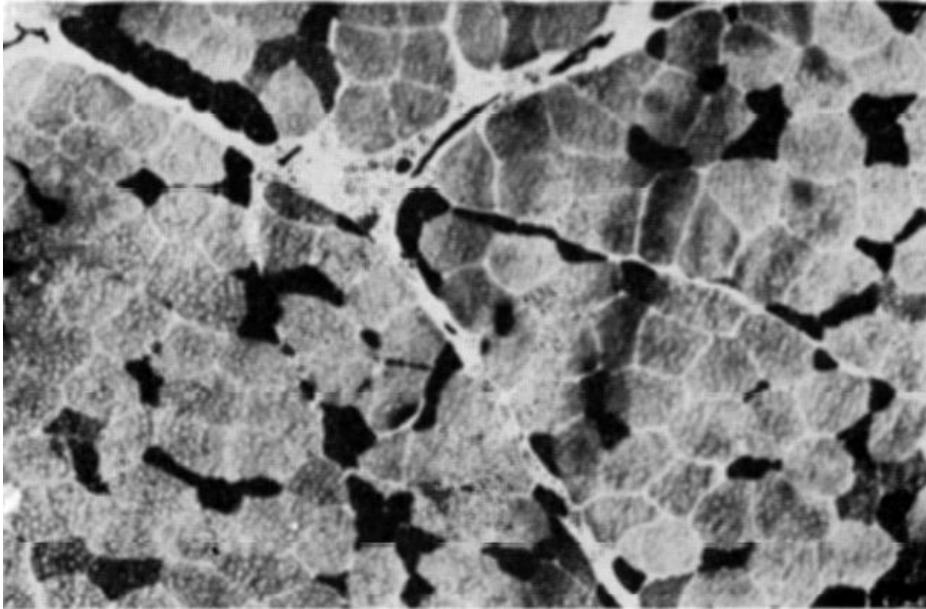


Figura 2- Atrofia das fibras musculares do tipo II (células escuras). (STAVALE et al, 1997)

Na EM, não se faz necessária a utilização de biópsia muscular para seu diagnóstico, podendo este tipo de exame ser utilizado para a diferenciação de outras patologias que podem vir a se assemelhar com a patologia em questão. Nos achados histoquímicos comumente são encontrados fibras hipertrofiadas dispersas e a presença de algumas fibras necrosadas.⁸

Conclusão

As doenças neurodegenerativas podem vir a acometer tanto o neurônio em si, como o músculo. No músculo as evidências desses acometimentos podem ser realizados por meio da biópsia muscular. Nas doenças estudadas pode-se ressaltar que a mais característica a ser diagnosticada por este tipo de exame é a distrofia muscular de Duchene, onde os achados clínicos se mostram mais conclusivos. Em suma, a biópsia muscular pode ser um aliado sem igual para o diagnóstico de uma neuropatologia associada ao sistema muscular devido aos seus achados conclusivos.

Referências Bibliográficas

- 1- BLEGGI-TORRES, L.F., NORONHA, L. **A importância da biópsia muscular no diagnóstico de neuromiopatias.** Arquivo de neuropsiquiatria, 52(3):370-375. (1994)

- 2- CAROMANO, F.A. **Características do portador de distrofia muscular de Duchenne(DMD) – revisão.** Arq. Ciênc. Saúde Unipar, 3(3):211-219. (1999)
- 3- GRAAFF, K.M.V. **Anatomia Humana.** São Paulo, Manoele, 2003, capítulo 9, pág. 233.
- 4- GRAÇA, C.R., KOUYOUMDJIAN, J.A., MARIE, S.K.N. **Biópsia muscular com estudo histoquímico: experiência inicial da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.** Arq.Ciênc. Saúde,15 (1):24-28. (2008)
- 5- GOMES, A.L.O. et al. **Desempenho motor e funcional na Distrofia Muscular de Duchene: estudo de caso.** J. Health Sci. Inst., 29(2):131-135. 2011.
- 6- KRUK, T., RASKIN, S. FERRARI, L.P. **Distrofia muscular de duchene: estudo retrospectivo de uma família com diagnóstico confirmado.** Cad. Da Esc. De Saúde, Curitiba, 2(14): 132-152. (2015).
- 7- LEAL, A.L.R.C. **Influência do enxerto de músculo esquelético no pavilhão auricular na regeneração muscular de camundongos mdx.** [Dissertação de mestrado]. Universidade federal fluminense. 2006.
- 8- MADUREIRA, C.D.P.V. **Diagnóstico diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófia: a propósito de um caso clínico.** [Dissertação de mestrado em medicina]. Ciências da Saúde – Universidade da Beira Interior. (2012)
- 9- MAIA, L.A.C.R., VIEGAS, J., AMARAL, M. **Esclerose múltipla: conhecer para desmistificar.** Portal dos psicólogos. (2008). Disponível em: <www.psicologia.com.pt>, acesso em 20/10/2016.
- 10- MORAES, F.M., FERNANDES, R.C.S.C., MEDINA-ACOSTA, E. **Distrofia muscular de duchene: relato de caso.** Revista científica da FMC, 6(2): 11-15. (2001).
- 11- MOREIRA, M.A., FELIPE, E., MENDES, M.F., TILBERY, C.P. **Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos.** Arq. Neuropsiquiatria, 58(2-B): 460-466. (2000).
- 12- REED, U.C. **Doenças neuromusculares.** Jornal de pediatria, 78(1): S89-S103. (2002).
- 13- SARLO, L.G., SILVA, A.F.A., MEDINA-ACOSTA, E. **Diagnóstico molecular da distrofia muscular de Duchene.** Revista Científica da FMC, 4(1): 02-09. 2009.
- 14- STAVALE, J.N. et al. **Biópsia muscular em miastenia grave: estudo histoquímico e morfométrico de 4 casos.** Arq. Neuro-psiquiatria (São Paulo), 42(2): 146- 151. (1984)
- 15- WERNECK, L.C., BONILLA, E. **Distrofina na diferenciação das distrofias de duchene e becker.** Arq. Neuro-psiquiatria (São Paulo), 48(4): 454-464. 1990.

16- WERNECK, L.C., FERRAZ, L.E., SCOLA, R.H. **Diferenciação precoce entre distrofia muscular de duchenne e de Becker.** (1992). Disponível em: <www.scielo.br/pdf/anp/v50n4/09>, acesso em: 26/10/2016.