

# HIPERTROFIA MUSCULAR EM DESENERVAÇÃO

RELATO DE DOIS CASOS COM ESTUDO HISTOQUÍMICO E HISTOMÉTRICO DOS MÚSCULOS NORMAIS E HIPERTRÓFICOS.

LINEU CESAR WERNECK \*

VICENTE CAROPRESO \*\*

Os músculos esqueléticos se desenvolvem e se mantêm em condições normais pela influência do neurônio motor inferior, através de diversos fatores tróficos (de maturação, formadores de placas motoras, excitatórios, de sustentação da estrutura, inibitórios e indutores do tipo histoquímico de fibra), que até o momento não foram corretamente identificados e permanecem em plano hipotético<sup>8</sup>. Quando por qualquer razão, estes fatores tróficos hipotéticos deixam de atuar, o músculo não se desenvolve ou atrofia. No entanto, em certas condições, o músculo durante o processo de deservação reage de maneira oposta ao usual, isto é, se hipertrofia.

Tivemos a oportunidade de estudar dois casos com hipertrofia muscular localizada, nos quais a investigação demonstrou tratar-se de deservação e, pela raridade dos casos, achamos oportuno este registro.

## OBSERVAÇÕES

*Caso 1* — OS, registro 825247, 31 anos de idade, branco. Há 8 anos vem notando aumento progressivo de todo o membro inferior esquerdo, com diminuição progressiva da força muscular e câimbras freqüentes aos esforços físicos, embora também ocorram em menor intensidade quando em repouso. Nos últimos anos verificou diminuição da sensibilidade para dor no pé esquerdo. Nos últimos meses, passou a apresentar câimbras ocasionais no membro inferior direito. *Exame físico* — Pressão arterial 130 x 80 mmHg; freqüência cardíaca 80 bpm; temperatura 36,5°C; freqüência respiratória 16 mpm. *Exame da cabeça, pescoço, tórax, abdômen e genitália*, normais. *Exame neurológico* — Estado mental e nervos cranianos normais. Hipertrofia dos músculos do membro inferior esquerdo, envolvendo a coxa e perna principalmente. A perna esquerda media 42,0 cm no seu maior diâmetro e a direita 35,0 cm (Fig. 1). Força muscular grau 5 (MRCM) no membro inferior direito e nos membros superiores; no membro inferior esquerdo, grau 4 no quadriceps, gastrocnêmio, tibial posterior e extensor do halux; nos demais músculos a força era grau 5. Tono muscular, coordenação, reflexos profundos e superficiais, normais. Hipoestesia tátil, térmica e dolorosa no membro inferior esquerdo, de distribuição em forma de meia, sem limite preciso, abaixo do tornozelo. *Investigação* — Hemograma, VHS, mucoproteínas, fatores antinucleares, pro-

---

Trabalho realizado na Especialidade de Neurologia do Departamento de Clínica Médica, da Universidade Federal do Paraná: \* Professor Assistente; \*\* Médico Residente.



Fig. 1 — À esquerda, caso 1 (O.S.): hipertrofia de panturrilha no lado esquerdo. À direita, caso 2 (H.R.): hipertrofia do membro inferior esquerdo.

teína C reativa, glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, colesterol, cálcio, fósforo, cloro, sódio, potássio, bicarbonato, PBI, T3, T4, eletroforese de proteínas no soro, fosfatase ácida, fosfatase alcalina, exame parcial de urina, provas para erros inatos do metabolismo na urina, 17 OH e 17 KS urinários, creatina e creatinina de 24 horas na urina, eletrocardiograma, eletrencefalograma, raio X de tórax e coluna, mielografia lombar, normais. Creatinquinase 49 UI/L, aldolase 1,4 UI/L, transaminase oxaloacética 9 URF e transaminase glutâmico pirúvica 7 URF. Líquido cefalorraquidiano por punção lombar, límpido e incolor, com pressão e provas manométricas normais, com 9 linfócitos/mm<sup>3</sup>, glicose 59,5 mg/dl, proteínas 15,0 mg/dl, cloretos 725 mg/dl, Pandy, VDRL, FTA-ABS, Weinberg e título para toxoplasmose negativas ou normais. Eletromiografia do membro inferior esquerdo demonstrou sinais compatíveis a deservação (Tabela 1). Reflexo H não foi obtido no lado esquerdo, com eletrodos nos gastrocnêmios; latência no lado direito foi de 29,0 ms.

Caso 2 — HR, registro 424633, 24 anos de idade, branco. Há 3 anos e 6 meses, subitamente, após levantar peso, surgiu dor intensa, aguda, na região da coxa esquerda. Foi examinado dois dias após por médico, sendo então constatada hipertrofia de todo o membro inferior esquerdo, mais evidente na coxa. Com o passar das semanas, a dor se difundiu para todo o membro inferior esquerdo, piorando com os esforços físicos e com a deambulação excessiva. Conseguia deambular somente 500 metros, antes de ter de parar pela dor. No último ano, notou que não consegue elevar a coxa esquerda quando deitado e verificou diminuição progressiva da força do membro inferior esquerdo. Exame físico — Pressão arterial 120 x 80mmHg, frequência cardíaca 72 bpm, temperatura 36,2°C, frequência respiratória 18 mpr. Exame da cabeça, pescoço, tórax, abdômen e genitália, normais. Exame neurológico — Estado mental e nervos cranianos, normais. Hipertrofia dos músculos do membro inferior esquerdo, medindo a coxa hipertrofiada no seu maior diâmetro 49,5 cm e a direita, normal, 44,5



bilateralmente (Tabela 1). Velocidade de condução nervosa motora no peroneiro direito foi de 46,5 metros/segundo e no esquerdo 43,0. Reflexo H, com eletrodos nos gastrocnêmios, estímulo nas fossas poplíteas, mostraram duração de 32,9 milisegundos à esquerda e 34,1 à direita.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Ambos os pacientes foram submetidos a biópsia dos músculos quadriceps direito e esquerdo, processadas conforme técnicas descritas anteriormente 26. A seguir, foi feita análise histométrica e histográfica das fibras musculares, conforme técnicas descritas por Brooke e Engel 2, 3, 7. Esta técnica consiste em fotografar secções de cortes transversais das biópsias musculares submetidas à reação de ATPase 9, 4, com um aumento conhecido, junto com um padrão métrico, dividido em micra. A seguir as fotografias são ampliadas, juntamente com o padrão conhecido e as fibras medidas em seu menor diâmetro transversal. As fibras são classificadas de acordo com seu diâmetro, divididas em categorias de 10 em 10 micra. Usualmente são contadas 200 fibras, que são então distribuídas conforme o seu tipo (I ou II) (Figs. 2, 3, 4, 5, 6). A seguir são calculados o diâmetro médio, percentagem e fatores de atrofia e hipertrofia de cada tipo de fibra muscular, para então comparar aos valores normais 2, 3, 7.

#### RESULTADOS

As biópsias de ambos os casos apresentavam variações no diâmetro das fibras musculares, com tendência a predominar fibras hipertróficas, com raras fibras atroficas dispersas. Algumas fibras de diâmetro normal, tendiam a ter formato angular. Placas motoras presentes e aumentadas de volume. A análise histográfica realizada, complementando as biópsias, revelou aumento percentual de fibras do tipo I, com diminuição de fibras do tipo II, nos dois casos. O diâmetro médio das fibras do tipo

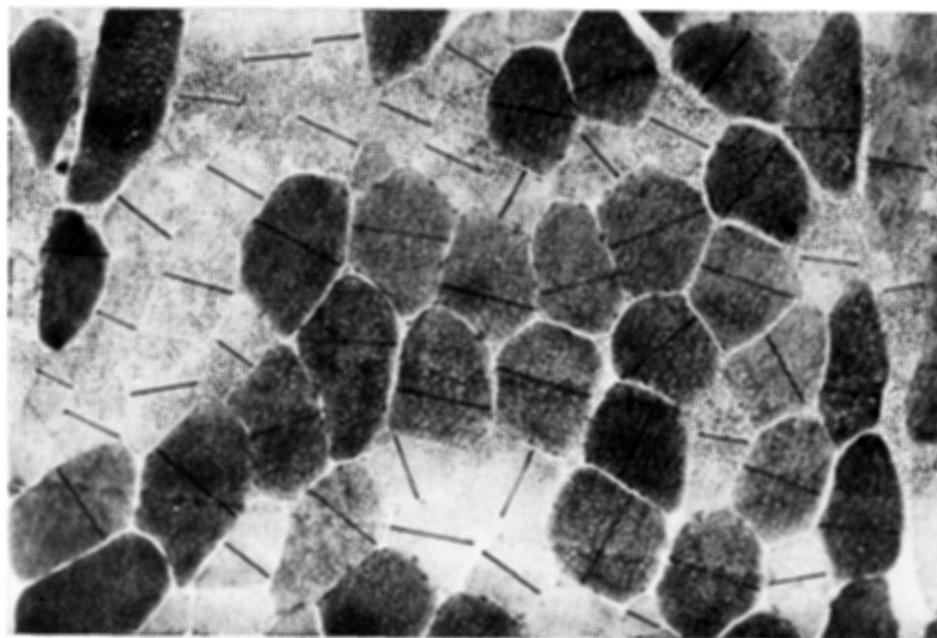


Fig. 2 — Caso 1. Corte transversal do músculo quadriceps esquerdo, com a indicação do nível da medida das fibras. ATPase pH 9,4; aumento: 100 X, antes da ampliação.

I nos quadricéps do caso 1 estava normal e no caso 2 estava aumentado. O diâmetro médio das fibras do tipo II estava aumentado em todos os músculos de ambos os casos. Percentualmente existia predomínio de fibras do tipo I e deficiência de fibras do tipo II. (Figs. 3, 4, 5, 6, tabela 2). O cálculo dos fatores de atrofia e hipertrofia de tipos específicos de fibras musculares revelou discreta atrofia de fibras do tipo I nos quadricéps direito e esquerdo do caso 1, hipertrofia discreta de fibras do tipo I no quadricéps direito do caso 1 e hipertrofia importante de fibras do tipo I nos quadricéps do caso 2. Pelo mesmo cálculo foi encontrado importante hipertrofia de fibras do tipo II nos quadricéps direito e esquerdo dos casos 1 e 2 (Tabela 3).

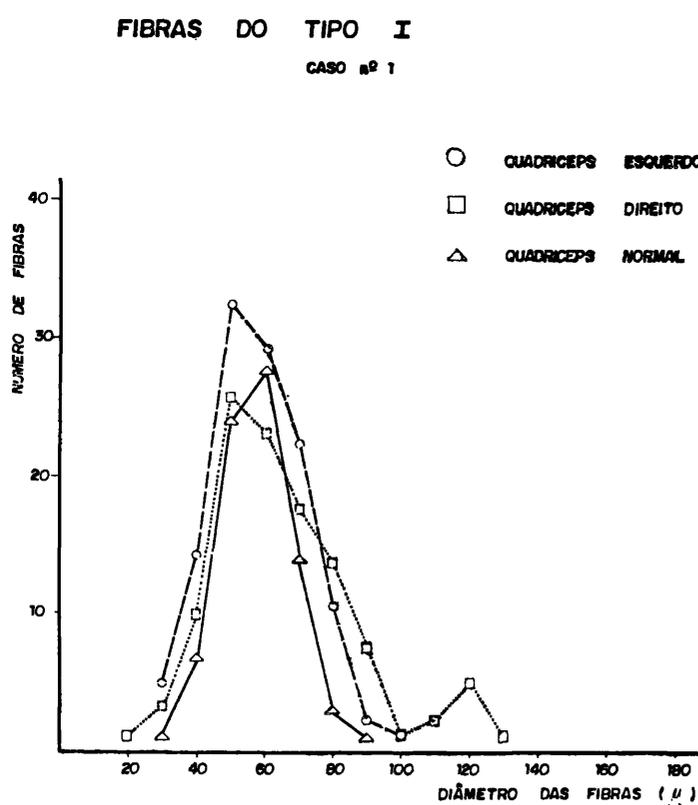


Fig. 3 — Caso nº 1 — Histograma da distribuição das fibras do tipo I, comparando o lado direito e esquerdo, com o controle normal. Mínima variação do normal.

|                     | Fibras do tipo I       |                 | Fibras do tipo II      |                 |
|---------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
|                     | Diâmetro médio (micra) | Porcentagem (%) | Diâmetro médio (micra) | Porcentagem (%) |
| <b>Caso 1</b>       |                        |                 |                        |                 |
| Quadricéps direito  | 54,8                   | 56              | 82,8                   | 44              |
| Quadricéps esquerdo | 58,2                   | 58              | 80,0                   | 42              |
| <b>Caso 2</b>       |                        |                 |                        |                 |
| Quadricéps direito  | 100,0                  | 45              | 103,8                  | 55              |
| Quadricéps esquerdo | 86,8                   | 53              | 92,8                   | 47              |
| <b>Normais</b>      |                        |                 |                        |                 |
| Quadricéps (Homens) | 61,0                   | 36              | 65,6                   | 64              |

Tabela 2 — Análise histométrica do diâmetro médio das fibras musculares, com seu diâmetro médio e porcentagem.

FIBRAS DO TIPO II  
CASO nº 1

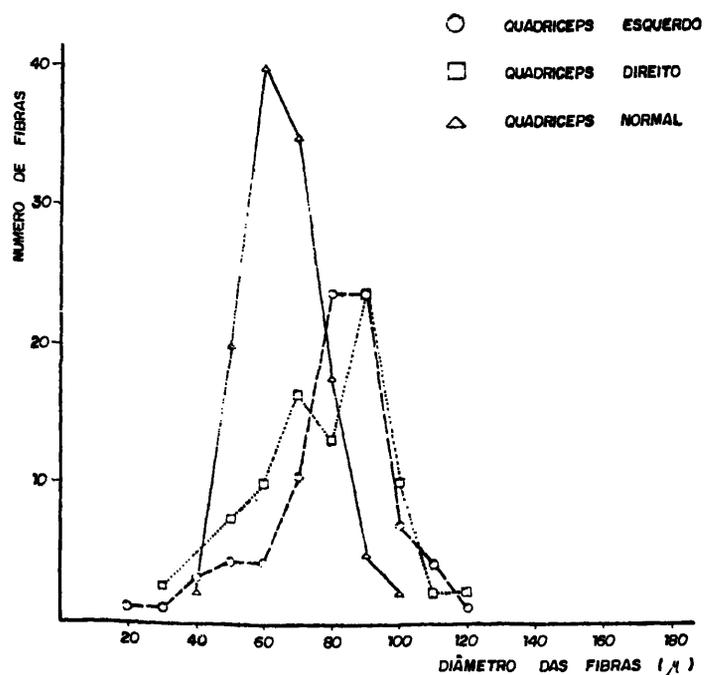


Fig. 4 — Caso nº — Histograma da distribuição das fibras do tipo II, comparando o lado direito e esquerdo, com o controle normal. Aumento de fibras hipertróficas nos dois lados.

FIBRAS DO TIPO I  
CASO nº 2

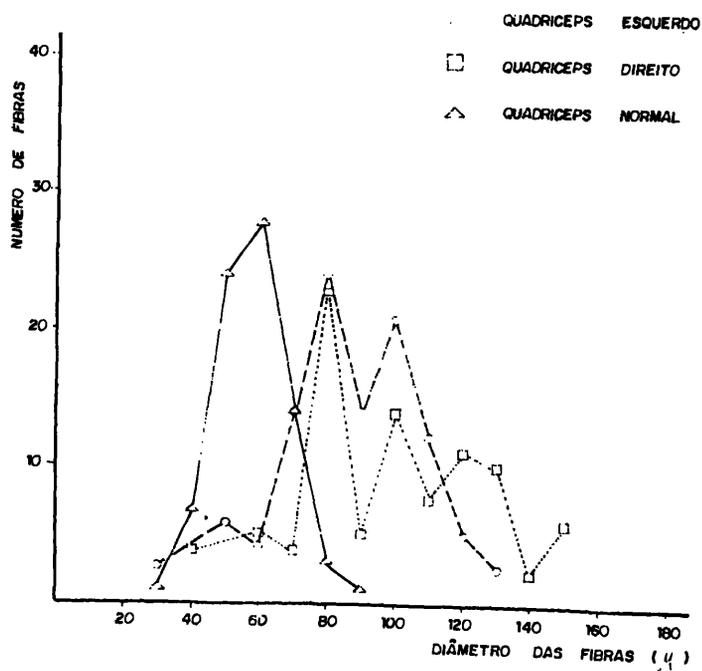


Fig. 5 — Caso nº 2 — Histograma da distribuição das fibras do tipo I, comparando o lado direito e esquerdo, com o controle normal. Aumento de fibras hipertróficas nos dois lados.

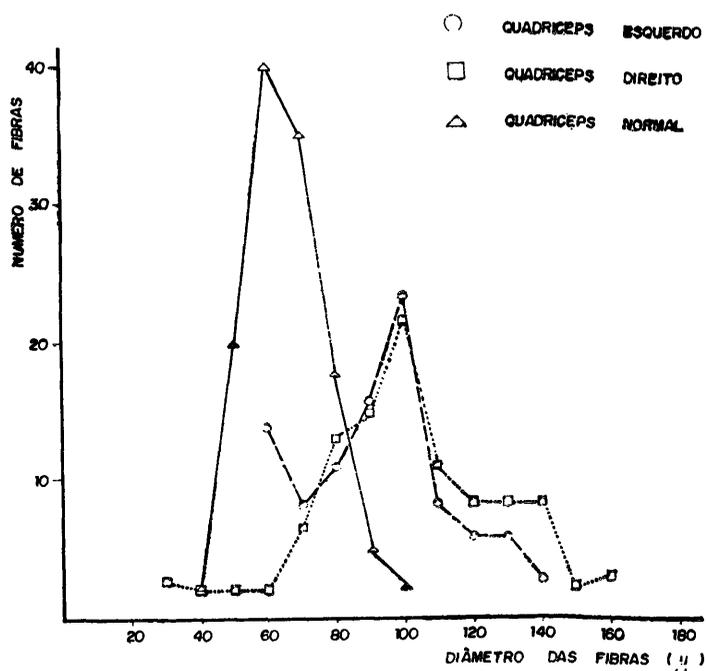
FIBRAS DO TIPO II  
CASO nº 2

Fig. 6 — Caso nº 2 — Histograma da distribuição das fibras do tipo II, comparando o lado direito e esquerdo, com o controle normal. Aumento de fibras hipertróficas nos dois lados.

|                     | Fibras do tipo I |             | Fibras do tipo II |             |
|---------------------|------------------|-------------|-------------------|-------------|
|                     | Atrofia          | Hipertrofia | Atrofia           | Hipertrofia |
| <b>Caso 1</b>       |                  |             |                   |             |
| Quadriceps direito  | 169              | 357         | 45                | 659         |
| Quadriceps esquerdo | 206              | 34          | 95                | 642         |
| <b>Caso 2</b>       |                  |             |                   |             |
| Quadriceps direito  | 33               | 1.922       | 72                | 2.090       |
| Quadriceps esquerdo | 38               | 1.160       | 0                 | 1.532       |
| <b>Normais</b>      |                  |             |                   |             |
| Quadriceps (Homens) | 150              | 150         | 150               | 400         |

Tabela 3 — Fatores de atrofia e hipertrofia das fibras musculares, comparados com o normal. O fator é significativo quando o número encontrado após o cálculo, é superior a 150.

## COMENTÁRIOS

A hipertrofia do tecido muscular corresponde ao aumento do número ou hipertrofia de suas fibras, secundário ao uso excessivo dos músculos, de origem congênita ou decorrente de doenças<sup>6</sup>. O uso continuado dos músculos, como acontece com atletas, trabalhadores braçais, ou exercícios contra a resistência, produzem aumento da massa e volume muscular, conforme ficou comprovado em diversos trabalhos experimentais, embora o fator trófico básico não tenha sido elucidado<sup>21</sup>. O limite entre a hipertrofia muscular considerada normal (fisiológica) e a patológica às vezes é difícil. Diversas doenças podem cursar com

hipertrofia muscular, como por exemplo o hipotireoidismo congênito ou adquirido<sup>16</sup>, miotonia congênita<sup>5</sup>, síndrome de De Lange<sup>20</sup>, paramiotomia congênita com ou sem paralisia periódica<sup>15, 20</sup>, acromegalia<sup>18</sup>, atrofia muscular espinhal crônica proximal<sup>4</sup>, ataque isquêmico transitório<sup>11</sup> e, inclusive, a hipertrofia muscular verdadeira, que apresenta somente exagero da massa muscular sem outros sintomas<sup>20</sup>. Além dessas doenças, deve ser diferenciada a pseudo-hipertrofia, na qual os músculos apresentam consistência de borracha à palpação, principalmente quando existe infiltração de tecido adiposo, fibrose, parasitos ou tumores<sup>1, 10, 22</sup>. Os casos descritos de hipertrofia muscular localizada, secundária à deservação são raros. Existem relatos de ciáticas de S1 determinando hipertrofia de gastrocnêmios<sup>1, 17</sup>, hérnia discal de L4-5 causando aumento da massa muscular do quadriceps<sup>14</sup>, doenças do neurônio motor com hipertrofia de panturrilhas<sup>4, 19</sup>, polineurite periférica com hipertrofia de regiões tenares, hipotenares e gastrocnêmios<sup>13</sup>, após poliomielite e mielite<sup>9</sup> após acidente vascular cerebral<sup>11</sup>.

Para explicar o mecanismo íntimo dos casos de hipertrofia muscular secundária à deservação foram aventadas diversas hipóteses: 1) a deservação parcial facilitaria a hipertrofia das fibras remanescentes pelo excesso de trabalho, para compensar as fibras mais fracas<sup>1, 9, 13, 19, 24</sup>; 2) influência de algum fator trófico no aparelho neuromuscular parcialmente deservado, produzindo excesso de crescimento das fibras musculares normalmente inervadas<sup>1</sup>; 3) fenômeno compensatório, pois em alguns casos existe somente hipertrofia de um único tipo de fibra muscular<sup>14</sup>; 4) maior fluxo axoplasmático das fibras sobreviventes<sup>13</sup>; 5) o estiramento passivo do músculo deservado determinaria o estímulo para a hipertrofia<sup>1</sup>. Os músculos quando deservados e submetidos a estiramento contínuo, respondem com hipertrofia muscular, dependendo da época em que são estimulados<sup>24</sup>. O músculo ao ser deservado e submetido ao estiramento continuado aumenta de volume, até o início da proliferação do tecido conjuntivo, quando então sobrevém a atrofia<sup>24</sup>. A secção de um nervo, conforme a espécie animal, causa hipertrofia muscular de determinado tipo de fibra<sup>12</sup> e, inclusive, existe mudança do padrão histoquímico se o músculo for continuamente estirado ou estimulado. As fibras que eram do tipo II, passam para o tipo I e existe proliferação de novas fibras do tipo II<sup>23</sup>. Além da mudança do padrão histoquímico, existe aumento de DNA nos primeiros dias, que diminui nos dias subsequentes, permanecendo sempre acima dos padrões de controle, quando o músculo é estirado novamente<sup>27</sup>. Histologicamente, casos humanos relatados com hipertrofia muscular localizada imputada à deservação, apresentavam hipertrofia de fibras do tipo I com hipotrofia de fibras do tipo II<sup>14</sup>, hipertrofia de fibras do tipo II com atrofia de fibras do tipo I<sup>11</sup> e hipertrofia de ambos os tipos de fibras<sup>17</sup>. Nesses relatos, a hipertrofia muscular localizada foi considerada secundária ao excesso de trabalho muscular<sup>1, 14</sup>, pelo exercício continuado, maior estiramento passivo durante a deambulação, espasmos musculares, ocorrência de atividade espontânea ou miotonia<sup>1, 13, 14, 17</sup>.

Em um de nossos pacientes (caso 2), encontramos deservação à eletromiografia nos músculos das extremidades tanto nas porções hipertróficas, como

nas normais. No outro paciente (caso 1), a eletromiografia somente foi realizada no membro afetado, sendo também documentada a deservação. A biópsia dos músculos quadriceps revelou hipertrofia de fibras do tipo II de ambos os lados nos casos 1 e 2, hipertrofia de fibras do tipo I em ambos os lados no caso 2; somente no quadriceps direito no caso 1 é que existia hipertrofia de fibras do tipo I, conforme histogramas do diâmetro das fibras musculares. Em ambos os casos a mielografia foi normal. Acreditamos que no caso 1 a hipertrofia foi secundária a radiculite de S1 e, no caso 2, a possível doença do neurônio motor inferior.

#### RESUMO

Relato de dois pacientes do sexo masculino, com 31 e 24 anos de idade, que apresentavam hipertrofia muscular localizada no membro inferior esquerdo, cuja investigação revelou sinais de deservação pela eletromiografia. Foram submetidos a biópsia muscular no lado normal e no hipertrófico, processadas por histoquímica. Posteriormente, foi calculado o diâmetro médio das fibras, percentagem de tipo específico de fibras, fatores de atrofia e hipertrofia, bem como foi feita análise histográfica dos tipos de fibras. Foi encontrada grande quantidade de fibras hipertróficas, raras fibras atróficas e, na diferenciação histoquímica, um dos pacientes apresentava hipertrofia de fibras do tipo II e o outro hipertrofia tanto de fibras do tipo I, como II. Pelo cálculo dos fatores de atrofia e hipertrofia, existia predominantemente hipertrofia de fibras do tipo II em ambos os quadriceps nos dois casos e hipertrofia de fibras do tipo I no caso 2. São discutidos os fatores causadores de hipertrofia em deservação sendo que no caso 1 a etiologia foi possivelmente radiculite de S1 e, no caso 2, secundária a doença do neurônio motor inferior.

#### SUMMARY

*Muscle hypertrophy in denervation. Report of two cases with muscle histochemistry and histometric analysis.*

Report of two adult males, 31 and 24 years-old, with hypertrophy in their left inferior limb, with denervation in the electromyography. Both patients undergone to a muscle biopsy in the normal and in the enlarged limb, which were processed by histochemistry. The mean muscle fiber diameter, percentage of muscle type fibers and atrophy and hypertrophy factors were calculated, as well as histographic fiber analysis. We found rare atrophic muscle fibers and one of the patients had hypertrophy of type II muscle fiber and the other hypertrophy of both types. The calculation of the atrophy and hypertrophy factors, revealed a predominance of type II fiber hypertrophy in both quadriceps of the two patients and type I hypertrophy in one case. A discussion about the factor responsible by the hypertrophy in denervation is made. The possible etiology of one case was a S1 radiculopathy and in the other, a possible motor neuron disease.

## REFERÊNCIAS

1. BERNART, J. L. & OCHOA, J. L. — Muscle hypertrophy after partial denervation: a human case. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 41:719, 1978.
2. BROOKE, M. H. & ENGEL, W. K. — The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. Adult male and female. *Neurology (Minneapolis)* 19:221, 1969.
3. BROOKE, M. H. & ENGEL, W. K. — The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. 2. Diseases of the upper and lower motor neurons. *Neurology (Minneapolis)* 19:378, 1969.
4. BUNDEY, S. & LOVELACE, R. E. — A clinical and genetic study of chronic proximal spinal muscular atrophy. *Brain* 98:455, 1975.
5. CREWS, J.; KAISER, K. K. & BROOKE, M. H. — Muscle pathology of myotonia congenita. *J. neurol. Sci.* 28:449, 1976.
6. De JONG, R. N. — *The Neurological Examination*. Harper & Row Publ., Hagerstown, Ed. 4, 1982.
7. DUBOWITZ, V. & BROOKE, M. H. — *Muscle Biopsy: A Modern Approach*. W. B. Saunders, London, 1973.
8. ENGEL, W. K. — Introduction to disorders of the motor neuron, nerves and related abnormalities. *In* E. S. Goldensohn & S. H. Appel — *Scientific Approaches to Clinical Neurology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977.
9. FETELL, M. R.; SMALBERG, G.; LEWIS, L. D.; LOVELACE, R. E.; HAYS, A. P. & ROWLAND, L. P. — A benign motor neuron disorder: delayed cramps and fasciculation after poliomyelites or myelites. *Ann. Neurol.* 11:423, 1982.
10. GRIGGS, R. C. — Hypertrophy and cardiomyopathy in the neuromuscular diseases. *Circul. Res.* 34 (Supl. II): 145, 1974.
11. ISAACS, E. & LARSON, P. — Monomelic muscle hypertrophy following transient ischemic attacks: a case report. *Muscle & Nerve* 1:242, 1978.
12. KHAN, M. A.; KAKULAS, B. A.; PAPADIMITRIOU, J. M. & SOLA, O. M. — Further histochemical studies of denervation hypertrophy in avian and mammalian skeletal muscles. *Excerpta Medica, Amsterdam, Internat. Congr. Series* 295:6, 1973.
13. KORCZUN, A. D.; KURITZKY, A. & SANDBANK, U. — Muscle hypertrophy with neuropathy. *J. neurol. Sci.* 36:399, 1978.
14. LAPRESLE, J.; FARDEAU, M. & SAID, G. — L'hypertrophie musculaire vraie secondaire à une atteinte nerveuse périphérique: étude clinique et histologique d'une observation d'hypertrophie du mollet consécutive à une sciatique. *Rev. neurol. (Paris)* 128:153, 1973.
15. LUNDBERG, P. O.; STALBERG, E. & THIELLE, B. — Paralysis periodica paramyotonica. A clinical and neurophysiological study. *J. neurol. Sci.* 21:309, 1974.
16. MARCHIORI, P. E.; TSANACLIS, A. M. C.; CALLEGARO, D.; SERRO-AZUL, L. G.; ASSIS, J. L. & SCAFF, M. — Síndrome de hipotireoidismo com hipertrofia muscular generalizada em indivíduo adulto. Síndrome de Kocher-Débre Semélaigne do adulto. Estudo enzimático e histológico. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 35:40, 1980.
17. MIELKE, U.; RICKER, \* EMSER, W. & BOXLER, K. — Unilateral calf enlargement following S1 radiculopathy. *Muscle & Nerve* 5:434, 1982.
18. NAGULESPAREN, M.; TRICKEY, R.; DAVIES, M. J. & JENKINS, J. S. — Muscle changes in acromegaly. *Brit. med. J.* 2:914, 1976.
19. PEARN, J. & HIDGSON, P. — Anterior horn cell degeneration and gross calf hypertrophy with adolescent onset: a new spinal muscular atrophy syndrome. *Lancet* 1:1059, 1978.
20. POCH, G. F. — Hipertrofia muscular verdadeira. *Pren. méd. argent.* 59:521, 1972.
21. SALMONS, S. & HENRIKSSON, J. — The adaptative response of skeletal muscle to increased use. *Muscle & Nerve* 4:94, 1981.
22. SAWHNEY, B. B.; CHOPRA, J. S.; BANERJI, A. K. & WAHI, P. L. — Pseudohypertrophic myopathy in cysticercosis. *Neurology (Minneapolis)* 26:270, 1976.

23. SOLA, O. M.; CHRISTENSEN, D. L. & MARTIN, A. W. — Hypertrophy and hyperplasia of adult chicken anterior latissimus dorsi muscles following stretch with and without denervation. *Exper. Neurol.* 41:76, 1973.
24. STEWART, D. M.; SOLA, O. M. & MARTIN, A. W. — Hypertrophy as a response to denervation in skeletal muscle. *Z. Vergl. Physiologie* 76:146, 1972.
25. THRUSCH, D. C.; MORRIS, C. J. & SALMON, M. V. — Paramyotonia congenita: A clinical, histochemical and pathological study. *Brain* 95:537, 1972.
26. WERNECK, L. C. — O valor da biópsia muscular em neurologia. Análise de 290 exames a fresco e pela histoquímica. *Rev. bras. clín. terap.* 10: edição especial, 1981.
27. ZAK, R.; GROVE, D. & RABINOWITZ, M. — DNA synthesis in the rat diaphragm as an early response to denervation. *Amer. J. Physiol.* 216:647, 1969.

*Especialidade de Neurologia, Departamento de Clínica Médica — Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná — Rua General Carneiro 180, 13º andar — 80.000, Curitiba, PR — Brasil.*