

CAPÍTULO 25



Patologia Neuromuscular

Fernanda Indelli Araujo

Patologista da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação

Vice-coordenadora da SIG-RUTE de Doenças Neuromusculares (unidade Sarah Brasília)

Especialista em Patologia pela Sociedade Brasileira de Patologia

Mestre em Patologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2017)

E-mail: fernanda.indelli@sarah.br

Isabel Cristina Soares Brandão

Liderança dos Laboratórios de Patologia Cirúrgica, Microscopia Eletrônica e Anatomia da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação

Especialista em Patologia pela Associação Médica Brasileira

Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (2003)

E-mail: isabel.brandao@sarah.br

Altamir Monteiro Júnior

Patologista da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação

Especialista em Patologia pela Sociedade Brasileira de Patologia

E-mail: altamir.monteiro@sarah.br

25.1 O Músculo Esquelético

O músculo esquelético normal é composto por estruturas denominadas fibras musculares, as quais estão envoltas por delgado tecido conjuntivo frouxo, o endomísio. Estas fibras agrupam-se, formando fascículos, os quais são compactados pelo perimísio. O músculo esquelético, propriamente dito, é formado pela junção de vários fascículos que são, então, envelopados por uma capa de tecido conjuntivo denso chamado epimísio.

As fibras musculares estriadas esqueléticas ou miócitos são células multinucleadas nas quais os núcleos estão localizados, geralmente, abaixo da membrana plasmática (sarcolema). As células-satélites são responsáveis pela regeneração do músculo lesado e estão localizadas junto à sarcolema, cobertas pela membrana basal, que circunda toda a fibra muscular. O citoplasma é preenchido, na sua maior parte, por miofibrilas, as quais formam o aparelho contrátil das fibras musculares.

Uma miofibrila é formada, basicamente, por unidades de repetição semelhantes (sarcômeros), filamentos delgados (actina) e espessos (miosina) entrelaçados e longitudinalmente orientados. As miofibrilas interagem com a sarcolema através da interação de diversas proteínas citoplasmáticas e de membrana (Figura 25.1).

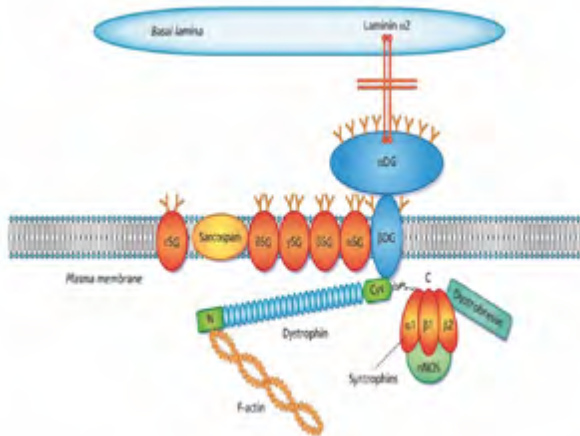


Figura 25.1: Diagrama representando as proteínas do músculo esquelético: interação e relação das proteínas sarcolemais e citoplasmáticas com a matriz extracelular (SG-sarcoglicana; DG-distroglicana). (SOLICITADA AUTORIZAÇÃO STM)

O diâmetro transversal na secção das fibras musculares varia de indivíduo para indivíduo de acordo com a idade, topografia e função da fibra. Existem 2 tipos principais de fibras musculares nos humanos, assim definidas pelo neurônio motor (uma vez que todas as fibras de uma unidade motora são do mesmo tipo): as do tipo 1, conhecidas como fibras lentas, ricas em enzimas oxidativas e mitocôndrias, que se coram em marrom claro à coloração histoquímica pela ATPase 9,4; e as do tipo 2, conhecidas como fibras rápidas, ricas em enzimas glicolíticas, que se coram em marrom escuro pela ATPase 9,4 (Figuras 25-2 e 25-3).

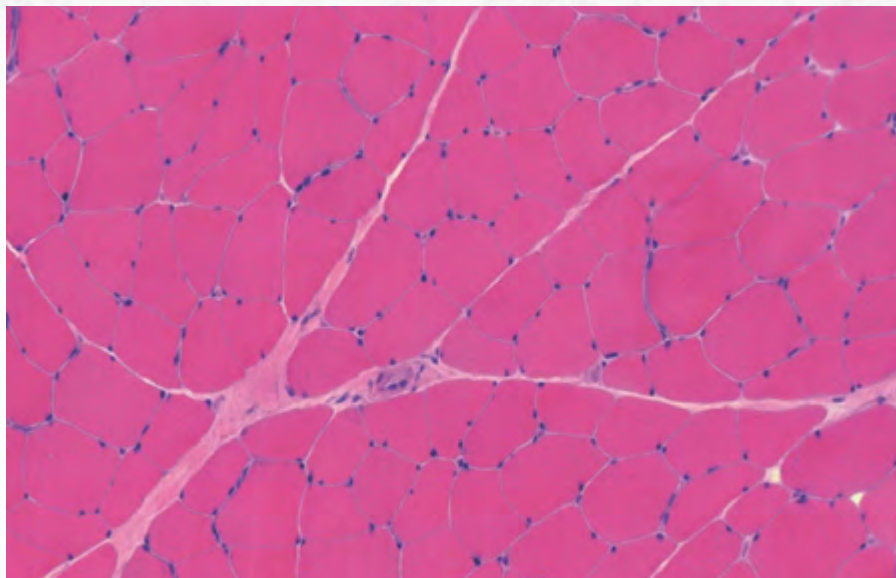


Figura 25.2: Tecido muscular estriado esquelético normal e sua conformação em fascículos.

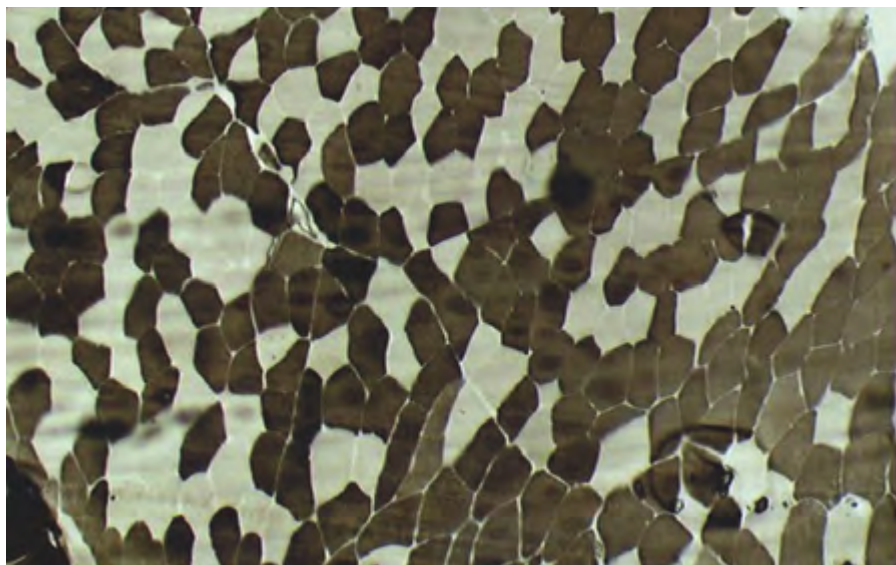


Figura 25.3: ATPase: coloração histoquímica para avaliar a diferenciação das fibras musculares (fibra lenta – tipo 1; fibra rápida – tipo 2).

A biópsia muscular tem grande importância na propedêutica de algumas doenças musculares e, quando devidamente indicada, pode ser definidora do diagnóstico. No entanto, na investigação dos distúrbios neuromusculares, elas representam apenas uma peça deste complexo quebra-cabeça, sendo imprescindível a correlação com dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e eletrofisiológicos.

O processamento da biópsia muscular é diferente do usual, sendo fundamental o congelamento de parte do fragmento de músculo obtido para a realização de técnica histoquímica, como HE, tricrômico de Gomori, enzimas oxidativas (SDH e DPNH), PAS e Sudan ou Oil-Red-O; outra parte deve ser separada para estudo por microscopia eletrônica, no qual o processamento do material se dá por fixação em glutaraldeído. É recomendado, se possível, separar outros fragmentos de tecido para estudo bioquímico (cadeia respiratória mitocondrial) e molecular.

25.2 Distrofias Musculares

As distrofias musculares constituem um grupo heterogêneo de doenças hereditárias, degenerativas, progressivas, de padrão não-inflamatório. Em geral, elas apresentam alterações patológicas semelhantes, revelando processo de degeneração miopático, com ausência de componente inflamatório. Na maioria das vezes, tem início na infância, e são caracterizadas clinicamente pela fraqueza e perda muscular progressivas.

25.2.1 Distrofia Muscular de Duchenne / Becker (Distrofinopatias)

São as duas formas mais comuns de distrofia muscular, com padrão de herança ligada ao X. A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) tem fenótipo mais exuberante e acometimento clínico mais grave, estimando-se uma prevalência em torno de 1 em 3.500 homens nascidos vivos. A forma Becker (DMB) é menos comum, com prevalência descrita de 1 em 17.500 homens nascidos vivos, e manifesta-se clinicamente de maneira mais branda, embora ambas envolvam alteração no mesmo locus genético.

O gene envolvido nas distrofinopatias foi o primeiro a ser identificado nas doenças neuromusculares. Ele está localizado na região Xp21 e codifica a proteína distrofina. As deleções representam o tipo de alteração molecular mais frequente, podendo ocorrer, também, duplicações e mutações pontuais. A distrofina é uma proteína citoplasmática localizada adjacente à sarcolema dos miócitos, que se liga fortemente à actina citoplasmática e a outras proteínas transmembrana, formando um complexo protéico, o qual faz a ponte entre o sistema contrátil intracelular e a matriz extracelular de tecido conjuntivo (Figura 25.1).

Nas famílias afetadas, as mulheres são portadoras e, geralmente, clinicamente assintomáticas. Porém, frequentemente, apresentam creatinofosfoquinase (CPK) sérica elevada e alterações mínimas na biópsia muscular.

Os pacientes masculinos afetados são normais ao nascimento, porém, observa-se atraso nos marcos do desenvolvimento motor (sentar, ficar de pé, andar) em 50% dos casos. Contraturas do tendão calcâneo e dos flexores do quadril são achados precoces comumente vistos em DMD, resultando no padrão de marcha típico “andar na ponta dos pés”. Em geral, os pacientes apresentam um “levantar miopático”, que se caracteriza pelo de fato de, quan-

do sentados, precisarem apoiar as mãos nas pernas para poder ficar de pé (manobra de Gowers). A fraqueza é mais pronunciada na musculatura proximal, e maior nas pernas que nos braços, de evolução progressiva. Hipertrofia de panturrilhas é um achado inespecífico nas distrofinopatias. Há relatos, ainda, de déficit cognitivo em alguns pacientes com distrofinopatia, porém não há nenhuma relação estabelecida com a doença.

A DMD é a forma mais grave de acometimento, na qual os pacientes perdem a capacidade de deambulação por volta de 10-12 anos, tornando-se dependentes de cadeira de rodas. A doença é rapidamente progressiva, levando à morte por volta dos 20 anos, em geral, por envolvimento da musculatura respiratória.

A forma DMB tem curso clínico menos grave, podendo os pacientes acometidos chegar à vida adulta com pequenas limitações.

A nova era molecular da Medicina mudou a propedêutica diagnóstica das doenças neuromusculares, e com as distrofinopatias não foi diferente. No entanto, a biópsia muscular tem importante papel na investigação das distrofinopatias musculares, sendo o estudo imuno-histoquímico essencial no diagnóstico diferencial desses tipos de doença.

25.2.1.1 Histopatologia

A biópsia de músculo dos pacientes acometidos por distrofinopatias exhibe alterações importantes, de padrão distrófico, a saber: variação no calibre das fibras, proliferação fibroadiposa endomisial, necrose e fagocitose de fibras musculares, e fibras regenerativas. Nos estágios finais da doença, os músculos tornam-se quase que totalmente substituídos por tecido conjuntivo e adiposo. (Figura 25.4).

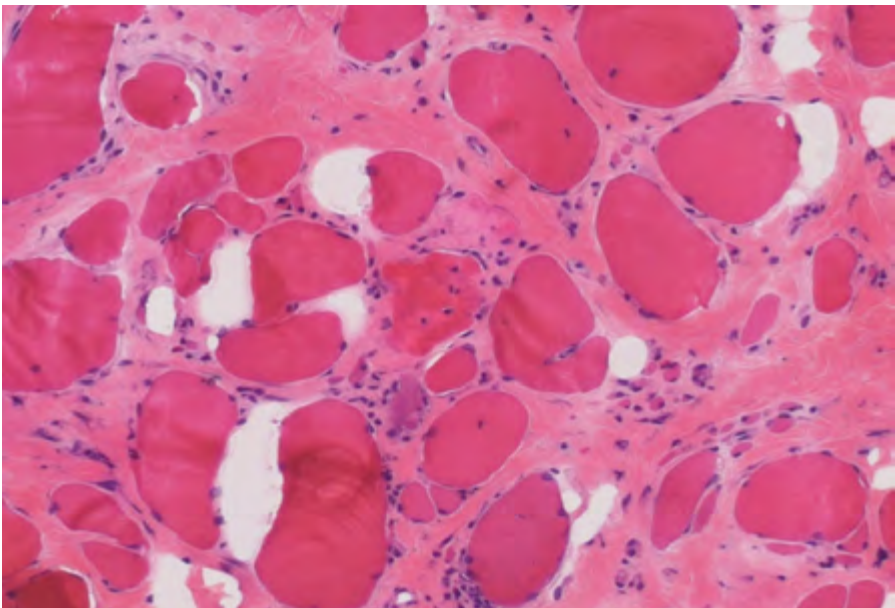


Figura 25.4: Distrofia muscular de Duchenne: atrofia e intensa substituição fibrosa do músculo estriado esquelético.

O estudo imuno-histoquímico é muito importante na investigação diagnóstica das distrofias e, no caso das distrofinopatias, ele revela ausência quase que completa da marcação sarcolemal do anticorpo distrofina. (Figura 25.5).

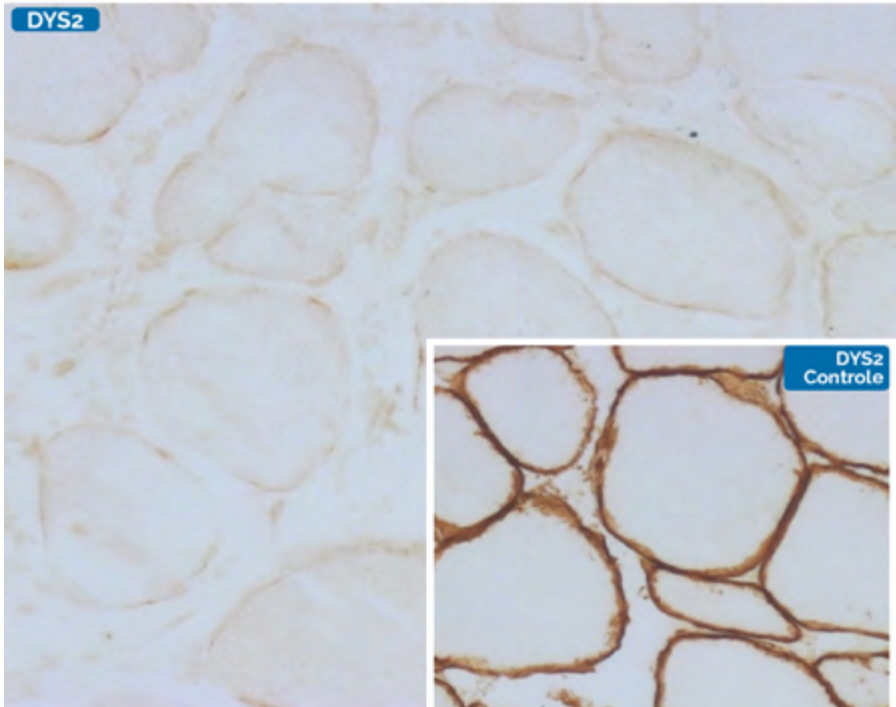


Figura 25.5: Imuno-histoquímica nas distrofinopatias: observa-se alteração na expressão sarcolemal do anticorpo distrofina (*DYS2*), em comparação com o controle de músculo normal.

25.2.2 Distrofia Muscular do tipo Cinturas

Algumas distrofias musculares têm padrão clínico de apresentação bem típico, com acometimento da musculatura proximal dos membros superiores (cintura escapular) e inferiores (cintura pélvica), e por isso são denominadas distrofias musculares do tipo cintura. Elas são divididas pelo padrão de herança em autossômica-dominante (tipo 1) e recessiva (tipo 2). Clinicamente, há grande variabilidade fenotípica entre os diferentes tipos de distrofias musculares do tipo cinturas, porém todas evoluem de forma progressiva.

Tabela 25.1: Distrofias musculares do tipo cinturas e alterações moleculares relacionadas

LGMD	Locus (mutação genética)	Proteína defeituosa
Formas dominantes		
LGMD1A	5q31.2	Miotilina
LGMD1B	1q22	Laminina A/C
LGMD1C	3p25.3	Caveolina 3
LGMD1D	7q36	Chaperona (DnaJ/Hsp40)
LGMD1E	2q35	Desmina
LGMD1F	7q32	Transportina 3
LGMD1G	4q21	Ribonucleoproteína
LGMD1H	3p23-p25	?
Formas recessivas		
LGMD2A	15q15	Calpaína 3
LGMD2B / Miyoshi	2p13.2	Disferlina
LGMD2C	13q12	Gama-sarcoglicano
LGMD2D	17q21.33	Alfa-sarcoglicano
LGMD2E	4q12	Beta-sarcoglicano
LGMD2F	5q33	Delta-sarcoglicano
LGMD2G	17q12	Teletonina
LGMD2H	9q33.1	TRIM 32
LGMD2I	19q13.3	FKRP
LGMD2J	2q24.3	Titina
LGMD2K	9q34.1	POMT1
LGMD2L	11p13-p12	Anoctamina 5
LGMD2M	9q31	Fukutina
LGMD2N	14q24	POMT2
LGMD2O	1p34.1	POMGnT1
LGMD2P	3p21	Distroglicana
LGMD2Q	8q24	Plectina
LGMD2R	2q35	Desmina
LGMD2S	4q35	TRAPPC11
LGMD2T	3p21	GMPPB
LGMD2U	7p21	ISPD
LGMD2V	17q25.3	Alfa-1,4-glicosidase
LGMD2W	2q14	LIMS2

25.2.2.1 Histopatologia

A biópsia muscular tem grande utilidade, especificamente em alguns casos em que é possível utilizar a imuno-histoquímica na avaliação. O diagnóstico definitivo é por estudo molecular, sendo a técnica de sequenciamento de nova geração (NGS) a mais utilizada para o diagnóstico.

25.2.3 Distrofia Miotônica

A distrofia miotônica é uma desordem de herança autossômica dominante caracterizada clinicamente por miotonia associada a fraqueza muscular, com acometimento de outros tecidos que não somente o músculo. Foram identificadas duas formas de distrofia miotônica (DM1 e DM2), com alterações moleculares em dois diferentes genes. Ambas são causadas por uma expansão na repetição de nucleotídeos: DM1 por expansão na repetição CTG numa região 3' não traduzida do cromossomo 19q; e DM2 por expansão na repetição CCTG no primeiro íntron do gene ZFN9 do cromossomo 3q. Uma característica genética interessante desse tipo de distrofia é o fenômeno de antecipação, fazendo com que a idade de início dos sintomas seja mais precoce, bem como maior a gravidade da doença, em gerações sucessivas.

DM1 é uma das formas de distrofia mais prevalentes, estimando-se uma ocorrência de 1:7.400 nascidos vivos, sendo bem reconhecida a forma de apresentação congênita. Ao contrário, DM2 é relativamente rara e não há relatos de casos congênitos.

Miotonia é um sintoma clínico comum a ambos os tipos de distrofia miotônica, porém o padrão de fraqueza muscular é diferente. Na DM2 o acometimento da musculatura é proximal, em contraste com o padrão distal visto na DM1. Ptose palpebral, fraqueza facial e da musculatura cervical são características da distrofia miotônica do tipo 1. Fraqueza facial é rara na DM2. Há relatos de outros sintomas associados, em ambos os tipos de distrofia miotônica, como catarata, atrofia de gônadas, calvície frontal e envolvimento cardíaco.

A análise molecular é o padrão ouro para a confirmação do diagnóstico clínico da distrofia miotônica, tendo a biópsia muscular papel limitado na investigação.

Histopatologia

Internalização nuclear é o achado histopatológico mais comum, com presença de vários núcleos em uma só fibra muscular, e a ocorrência deste em biópsias musculares deve sempre chamar a atenção para o possível diagnóstico diferencial de distrofia miotônica. Podem ser observados, ainda, massas sarcoplasmáticas e fibras em anel.

25.2.4 Outras distrofias musculares

Algumas distrofias afetam grupamentos musculares específicos e o diagnóstico é baseado no padrão da fraqueza muscular clínica.

A distrofia facioescapuloumeral tem padrão de herança autossômico-dominante, início dos sintomas entre 10 e 30 anos de idade, com acometimento da musculatura da face, pescoço e cintura escapular. O diagnóstico molecular (deleção de um número variável de subunidades 3.3-kB de uma repetição ordenada sucessiva (D4Z4) em 4q35) é confiável quando o fenótipo é típico, tendo a biópsia muscular pouco papel na investigação diagnóstica. Os achados são inespecíficos, em geral distróficos, com a presença de ocasional infiltrado inflamatório.

O termo distrofia muscular congênita refere-se a um grupo de doenças com padrão de herança autossômico-recessiva na grande maioria dos casos, a qual acomete crianças, com apresentação clínica típica: fraqueza e hipotonia ao nascimento ou nos primeiros meses de vida. Estudos clínicos minuciosos associados a achados patológicos e moleculares revolucionaram este campo das distrofias e permitiram a identificação de diversas

condições e seus mecanismos de patogênese, como aqueles que envolvem a modificação de proteínas pela glicosilação. Os aspectos clínicos, como severidade e progressão da doença, são variáveis entre as diferentes entidades. A biópsia muscular tem pouco valor diagnóstico, revelando aspecto distrófico inespecífico, exceto nos casos de distrofia muscular congênita merosina-negativa ao estudo por imuno-histoquímica.

As colagenopatias são desordens relacionadas a mutações no gene do colágeno 6 (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*), com padrão de herança autossômico-dominante ou recessiva, e fenótipo bastante variável, sendo representadas pelas entidades clínicas de Distrofia Muscular Congênita tipo Ullrich (fenótipo mais grave) e pela Miopatia de Bethlem (fenótipo mais brando). A técnica de imunofluorescência é uma importante ferramenta na investigação, revelando redução ou ausência do sinal de fluorescência para o anticorpo colágeno 6 na sarcolema das biópsias musculares.

A distrofia oculofaríngea tem padrão de herança autossômico-dominante, com raros casos recessivos, início tardio e os principais aspectos clínicos observados são ptose palpebral e disfagia progressivas. É causada por uma expansão curta GCG no primeiro éxon do gene da proteína nuclear 1 ligante da poliadenilato (*PABPN1*) do cromossomo 14q11.1. A histopatologia revela aspectos distróficos inespecíficos.

As distrofias musculares de Emery-Dreifuss podem ter padrão de herança autossômico-dominante ou ligado ao X e ambas são causadas por mutações nos genes que codificam proteínas do envelope nuclear, laminina A/C (*LMNA*) e emerina (*STA*), respectivamente. Contraturas musculares e arritmias cardíacas são aspectos clínicos marcantes nesse grupo de doenças. A biópsia muscular tem grande valor, especialmente quando a técnica de imuno-histoquímica é realizada, revelando negatividade nuclear dos anticorpos pesquisados (emerina e laminina A/C).

25.3 Miopatias Congênicas

As miopatias congênicas formam um grupo de doenças com manifestação clínica, achados histopatológicos e alterações genéticas bastante heterogêneos. A nova era molecular revolucionou a classificação desses tipos de desordens, as quais devem ser definidas, atualmente, de acordo com a mutação genética envolvida, uma vez que é grande a sobreposição clínica e de achados morfológicos, especialmente os ultraestruturais.

Tabela 25.2: Alterações moleculares relacionadas às miopatias congênicas.

Miopatias Congênicas	Gene
Doença com “core” central	RYR1
Doença com “multiminicore”	SEPN1
Miopatia nemalínica	ACTA1
	NEB
	TPM3
	TPM2
	TNNT1

Miopia miotubular	MTM1
Miopia com corpos hialinos	MYH7
Miopia sarcotubular	TRIM32
Desproporção de tipos de fibras	ACTA1

Em geral, os pacientes afetados manifestam os primeiros sintomas já ao nascimento ou ainda no início da infância, apresentando-se como “bebês flácidos” ou com atraso nos marcos do desenvolvimento motor. O principal sintoma é a hipotonia, podendo ocorrer, também, contraturas articulares importantes (artrogripose). A evolução costuma ser lentamente progressiva e os pacientes conseguem levar uma vida relativamente normal, exceto pelas complicações mais graves decorrentes da hipotonia e / ou contraturas. O padrão de herança pode ser autossômico dominante ou recessivo e ligado ao X.

Histopatologia

O estudo morfológico do músculo desses pacientes não apresenta importantes alterações ao HE, na microscopia óptica, chamando à atenção os achados às colorações oxidativas, tricrômico de Gomori e à microscopia eletrônica. A presença de estruturas tipo “core”, rods nemalínicos, núcleos centrais, dentre outros achados, caracteriza esse grupo de doenças. Como não há grande destruição da fibra muscular, com necrose ativa ou inflamação, a creatinofosfoquinase sérica está normal ou poucas vezes aumentada (até cerca de 5 vezes o valor normal).

Apesar da recente tendência de subclassificar as miopatias congênitas de acordo com a mutação genética envolvida, dada a sobreposição de achados clínicos e morfológicos, ainda podem ser definidos alguns tipos mais comuns dessas desordens da estrutura do músculo.

25.3.1 Doença com “core” central

Os principais aspectos clínicos deste grupo de doenças são a hipotonia e o atraso no desenvolvimento motor associados a fraqueza não ou lentamente progressiva que acomete mais a musculatura proximal dos membros, sendo as pernas mais afetadas que os braços.

A biópsia muscular revela o clássico achado de áreas centrais, bem delimitadas, que não se coram ao estudo histoquímico com colorações oxidativas (Figura 25.6).

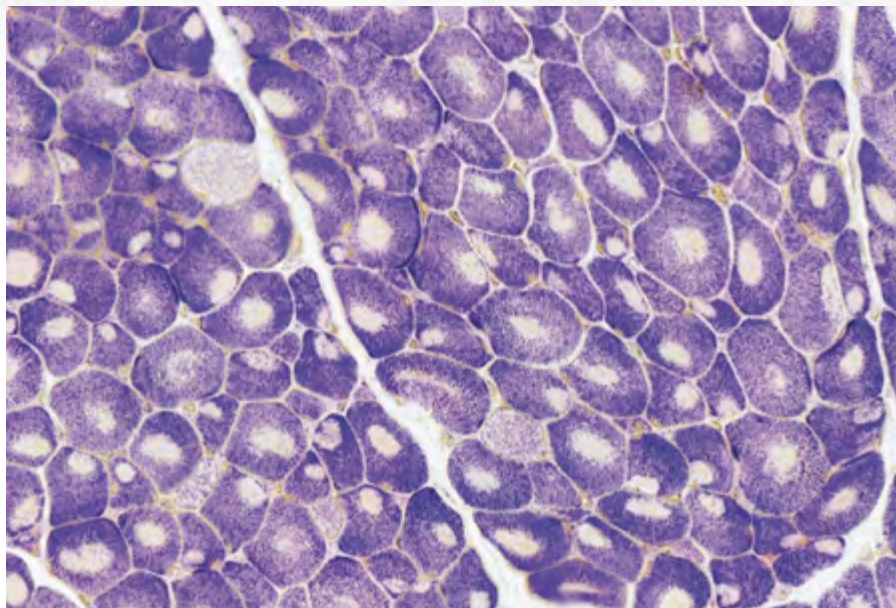


Figura 25.6: Miopatia congênita com *core* central: observam-se áreas arredondadas no centro da fibra muscular negativas para a coloração histoquímica pelo SDH (succinil-desidrogenase).

No entanto, foi observado que essas áreas tipo “*cores*” não são, necessariamente, centrais e que muitas fibras musculares apresentam várias áreas tipo “*cores*” distribuídas ao longo da fibra. A microscopia eletrônica revela que essas áreas tipo “*core*” apresentam intensa desorganização miofibrilar e ausência de mitocôndrias e retículo endoplasmático (Figura 25.7).

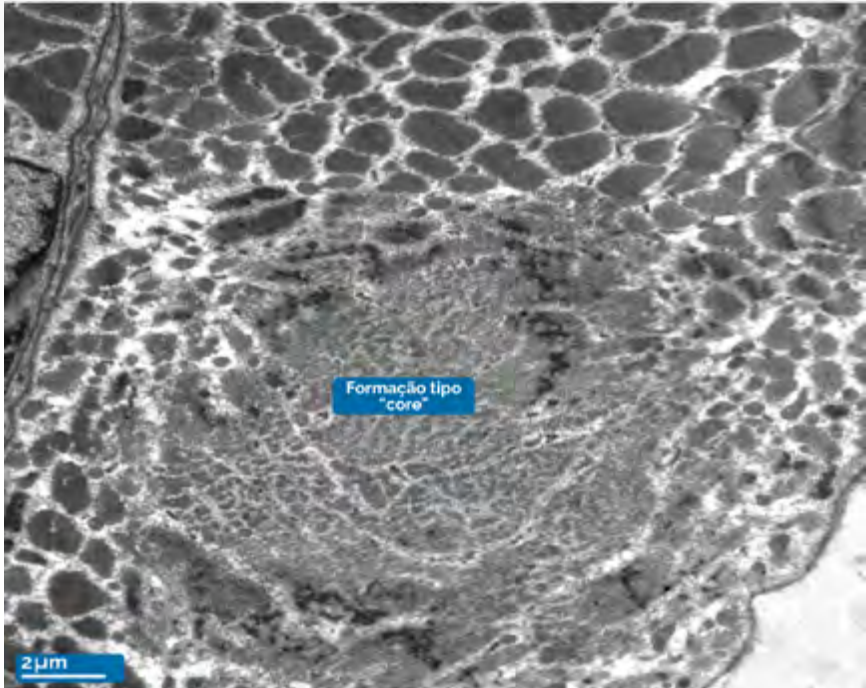


Figura 25-7 – Estudo ultraestrutural apresenta área de desorganização miofibrilar com ausência de mitocôndrias na parte central da fibra muscular.

25.3.2 Miopatia nemalínica

A forma mais comum de apresentação clínica deste tipo de miopatia congênita é como um bebê flácido, com predomínio de acometimento da musculatura dos membros superiores. Entretanto, o espectro clínico das miopatias nemalínicas é vasto, com casos neonatais dramáticos que exibem hipotonia severa e problemas respiratórios, algumas formas clínicas intermediárias e outras mais brandas.

O achado mais importante da biópsia muscular é a presença de pequenas estruturas com formato de bastão (“rods”) que se coram em vermelho pela coloração de tricrômico Gomori, localizados na periferia da fibra muscular (Figura 25.8).

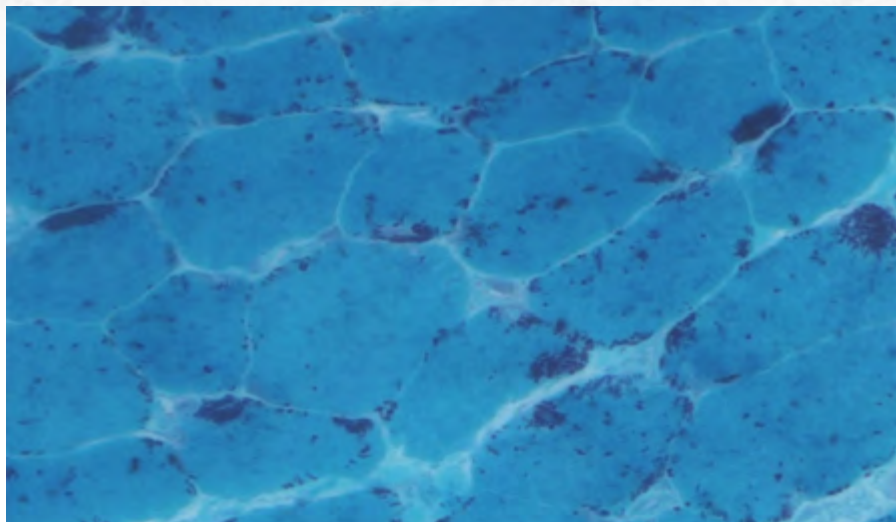


Figura 25.8: Miopatia congênita com *rods* nemalínicos: acúmulos subsarcolemais de pequenos bastões avermelhados à coloração histoquímica pelo Tricrômico de Gomori.

À microscopia eletrônica, os "*rods*" são estruturas eletrondensas com formato ovóide, os quais, acredita-se, serem derivados da linha Z, uma vez que mostram continuidade com elas à análise ultraestrutural (Figura 25.9).

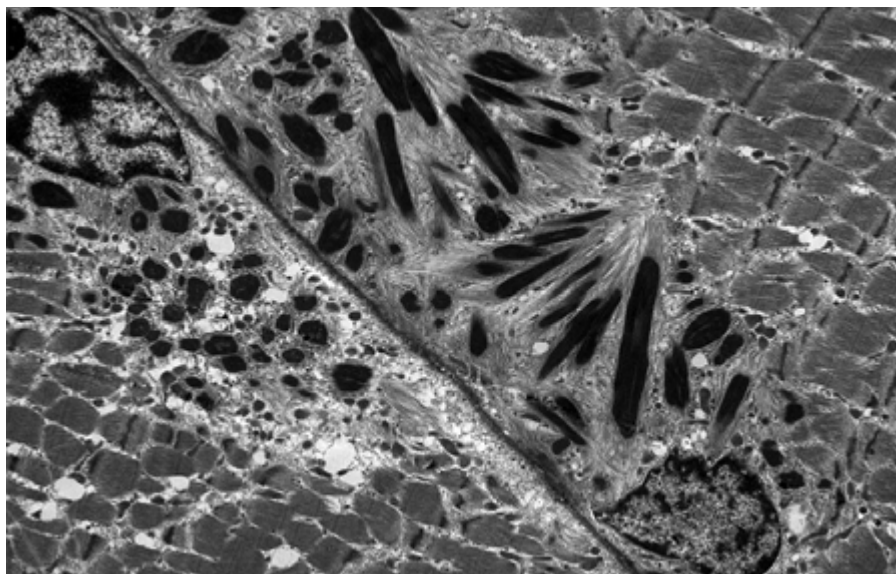


Figura 25.9: A microscopia eletrônica revela estruturas eletrondensas em formato de bastão ou ovóide.

25.3.3 Miopatia miotubular

Tipo de miopatia congênita que recebeu essa denominação dada a semelhança das fibras musculares acometidas aos miotúbulos do músculo fetal, com presença de marcada centralização nuclear. Os aspectos clínicos são bastante heterogêneos, com apresentação neonatal, na infância ou até mesmo em adultos jovens. Atraso no desenvolvimento motor, atrofia muscular generalizada, ptose palpebral, oftalmoplegia externa e fraqueza facial são achados comuns.

O achado histopatológico mais comum é o de núcleos grandes, localizados no centro da fibra muscular. No entanto, predominância de fibras tipo 1 também é vista, bem como em muitos casos de miopatia congênita. Acúmulos centrais de mitocôndrias, glicogênio e desorganização miofibrilar são identificados à microscopia eletrônica.

O principal diagnóstico diferencial desse tipo de miopatia congênita, considerando-se os achados morfológicos em casos neonatais, é a distrofia miotônica, sendo as alterações muito semelhantes, por vezes indistinguíveis. O estudo molecular é imprescindível para elucidação diagnóstica, onde se verifica a expansão do gene *DM1*.

25.4 Síndromes Miastênicas

As síndromes miastênicas compreendem um grupo de doenças que acometem a região da junção neuromuscular (Figura 25.10), sendo fraqueza e fadiga muscular as principais características clínicas identificadas nesse grupo de desordens. A confirmação da hipótese diagnóstica dar-se-á pelo conjunto de achados eletroneurofisiológicos, presença de autoanticorpos séricos contra receptores de acetilcolina (AChR) ou receptores tirosinaquinase específicos do músculo (MuSK) e por testes farmacológicos (resposta a inibidores de acetilcolinesterase).

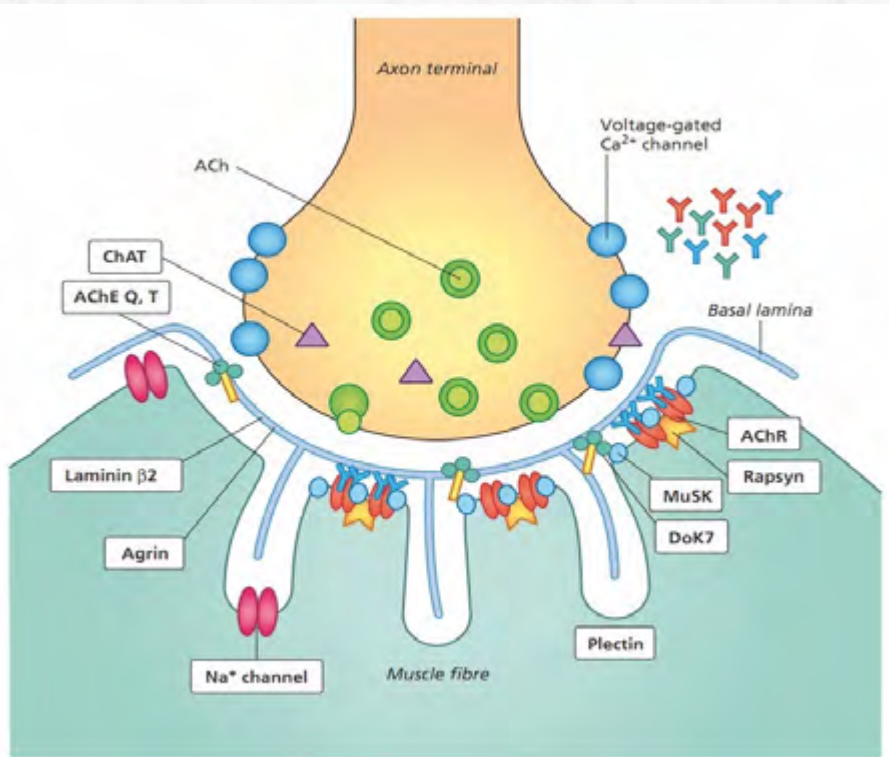


Figura 25.10: Diagrama da junção neuromuscular mostrando o complexo mecanismo da transmissão neuromuscular que envolve a placa motora, seus canais iônicos e receptores (ACh- acetilcolina). (SOLICITADA AUTORIZAÇÃO STM)

As doenças mais comuns são a miastenia gravis e a síndrome de Lambert-Eaton, sendo as miastenias congênicas e as neuromiotonias tipos mais raros desse grupo de doenças.

A biópsia muscular tem pouco valor diagnóstico na rotina de investigação das síndromes miastênicas, sendo os achados morfológicos relevantes somente quando é demonstrada, no fragmento de músculo, a junção neuromuscular, e, especialmente, se estudada por microscopia eletrônica.

25.4.1 Miastenia gravis

É uma desordem autoimune adquirida causada por anticorpos contra receptores de acetilcolina (AChR) ou receptores tirosinaquinase específicos do músculo (MuSK), ambos localizados na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular, notando-se maior prevalência em mulheres (6:4). A maioria dos casos é ocasionada por anticorpo contra receptores de acetilcolina (AChR), sendo os casos previamente descritos como “soronegativos”, positivos para o anticorpo anti-MuSK.

Os sintomas clínicos mais comuns são a fraqueza da musculatura ocular, com ptose palpebral e a diplopia. Entretanto, fraqueza e fadiga generalizada da musculatura podem ocorrer, tornando o quadro mais dramático, com envolvimento bulbar proeminente e problemas respiratórios.

Uma grande parte dos pacientes positivos para anti-AChR tem timoma ou hiperplasia tímica associados, sendo, então, a timectomia, imunossupressão ou plasmaférese os tratamentos de escolha, em detrimento do emprego de fármacos inibidores da acetilcolinesterase. Há casos raros de remissão espontânea da doença.

25.4.1.1 Histopatologia

Na biópsia muscular não há achados importantes à microscopia óptica e, se presentes, estes são focais e não específicos, como atrofia de fibras tipo 2. Nas amostras de músculo em que há representação da junção neuromuscular e esta é analisada à microscopia eletrônica, podem ser observados achados mais consistentes, como redução ou ausência das dobras e alargamento das fendas, bem como a presença de fatores do complemento e imunocomplexos na região da membrana pós-sináptica.

25.4.2 Síndrome de Lambert-Eaton

É um tipo de síndrome miastênica classificada como distúrbio paraneoplásico, associada, principalmente, ao carcinoma de pequenas células de pulmão, podendo ocorrer em outros tipos de neoplasia maligna. É causada pela presença de anticorpos IgG contra os canais de cálcio voltagem dependentes presentes na membrana pré-sináptica, os quais estão reduzidos em número e impedem a liberação de acetilcolina mediada pela ligação do cálcio.

Manifesta-se pela fraqueza e fadiga dos membros e tronco. Sintomas bulbares e oculares não estão presentes, usualmente. Disfunção autonômica também é um achado importante nesse tipo de doença.

Os aspectos clínicos que permitem sua distinção da miastenia gravis são a ausência de resposta ao tratamento com inibidores de acetilcolinesterase, redução de reflexos tendíneos e o estudo eletroneurofisiológico, que revela evidência de neurotransmissão intensificada com estimulação repetitiva, por facilitação pré-sináptica.

25.4.2.1 Histopatologia

Os achados morfológicos revelam alterações leves e inespecíficas, como redução de fibras tipo 1, com progressiva predominância de fibras tipo 2. À microscopia eletrônica, observa-se redução de partículas na zona ativa da membrana pré-sináptica, o que se acredita ser a representação da alteração de distribuição dos canais de cálcio.

25.4.3 Síndromes miastênicas congênicas

As síndromes miastênicas congênicas são um grupo heterogêneo de desordens herdadas causadas por mutações em genes que codificam proteínas envolvidas na transmissão neuromuscular. A classificação dessas doenças é baseada na localização em que a proteína está alterada, se pré-sináptica, na lâmina basal sináptica ou pós sináptica. O diagnóstico pode ser feito com cuidadoso exame físico e história familiar positiva.

25.5 Canalopatias

As miopatias de canais iônicos, ou canalopatias, são um grupo de distúrbios raros, caracterizadas por doenças familiares, as quais cursam clinicamente por dois tipos principais de sintomas: miotonias e episódios de paralisia periódica.

A contração muscular é mediada por potenciais de ação que envolvem o transporte transmembrana de íons por canais, em particular, sódio, potássio, cálcio e cloro. Foram obtidos grandes avanços no entendimento da base molecular das canalopatias, inclusive com a identificação de vários genes (e suas mutações) que codificam as proteínas dos canais iônicos.

Existem diversos tipos de doenças que acometem o músculo esquelético e que são associadas à anormalidades nos canais iônicos.

Tabela 25.3: Tipos de canalopatias.

Síndrome clínica	Tipo de canal iônico	Gene	Padrão de herança
Miotonia congênita (Becker)	Canal de cloro	CLCN1	recessivo
Miotonia congênita (Thomsen)	Canal de cloro	CLCN1	dominante
Miotonia agravada por potássio	Canal de sódio	SCN4A	dominante
Paramiotonia congênita	Canal de sódio	SCN4A	dominante
Paralisia periódica hipercaleêmica	Canal de sódio	SCN4A	dominante
Paralisia periódica hipocalêmica	Canal de cálcio	CACNA1S	dominante
	Canal de sódio	SNC4A	dominante
Síndrome de Andersen	Canal de potássio	KCNJ2	dominante
Hipertermia maligna	Canal de cálcio	RYR1	dominante
	Canal de cálcio	CACNA1S	dominante

O diagnóstico é feito por exame clínico e história familiar associados aos achados eletro-neurofisiológicos, que são bastante característicos, com presença de descargas miotônicas à inserção da agulha, contração muscular ou mesmo à percussão do músculo.

A biópsia muscular exhibe alterações musculares mínimas e tem pouco valor diagnóstico, sendo utilizada como método de exclusão de outras doenças.

25.5.1 Síndromes com miotonia

Miotonia é um estado de contração sustentada e prolongada do músculo, com consequente dificuldade de relaxamento, que pode ser ativa (após contração voluntária) ou ser paradoxal (aquelas que pioram com o exercício ou são causadas por frio intenso, as paramiotonias).

25.5.2 Síndromes com paralisia periódica

Episódios de fraqueza ou paralisia periódica caracterizam algumas desordens relacionadas aos distúrbios em canais de potássio, tendo as variantes hipercaleêmica, hipocalêmica e normocalêmica.

25.5.3 Hipertemia maligna

É um quadro clínico raro e dramático precipitado por anestésicos, em geral os halogenados e succinilcolina, caracterizado por estado hipermetabólico intenso durante procedimento de anestesia geral, com elevação e sustentação da temperatura corporal, rigidez muscular generalizada, taquicardia, taquipneia e cianose, frequentemente associados a acidose respiratória e metabólica. Ocorre, mais tardiamente, extensa rabdomiólise, com importante mioglobínúria e falência renal. Os níveis séricos de potássio e creatinofosfoquinase encontram bastante elevados.

Há relatos de associação da hipertermia maligna com outras doenças neuromusculares, como miopatia congênita, distrofia muscular de Duchenne e Becker, distrofia muscular de cinturas, distrofia muscular facioescapuloumeral e miopatia mitocondrial.

25.6 Miopatias Inflamatórias

As miopatias inflamatórias idiopáticas representam um grupo heterogêneo de doenças adquiridas do tecido muscular e são classificadas em quatro subtipos de acordo com as características clínicas, histopatológicas e patofisiológicas: Dermatomiosite (DM), Poli-miosite (PM), Miopatia Necrotizante Imunomediada (MNIM) e Miosite por Corpos de Inclusão (MCI). Afetam crianças e adultos e são mais frequentes em mulheres na proporção de 2:1. *O diagnóstico dessas doenças é importante, pois são potencialmente tratáveis, embora o prognóstico e a resposta terapêutica de cada subtipo sejam diferentes.*

As características clínicas gerais incluem fraqueza muscular proximal, caracterizada pela dificuldade de levantar de um assento, subir escadas ou levantar objetos. O envolvimento da musculatura distal é precoce na MCI, mas nos outros subtipos ocorre apenas tardiamente em casos mais avançados. Nos quatro subtipos pode ocorrer disfagia (fraqueza dos músculos faríngeos) e dificuldade para sustentar a cabeça (fraqueza dos músculos extensores do pescoço). Essas doenças se manifestam de forma isolada ou associadas com neoplasias e desordens do tecido conjuntivo. Manifestações extramusculares também podem estar presentes, como febre, artralgia, fenômeno de Raynaud, arritmia cardíaca, disfunção ventricular e doença pulmonar intersticial, embora sejam raras na MCI e MNIM.

25.6.1 Dermatomiosite

A DM afeta crianças e adultos e os pacientes geralmente exibem envolvimento cutâneo e muscular. *As manifestações cutâneas acompanham ou precedem os sintomas musculares, sendo patognomônicas da doença as pápulas de Gottron (lesões eritematosas e descamativas nas superfícies extensoras das articulações metacarpofalangianas e interfalangianas proximal e distal) e o heliotropo (erupção violácea nas pálpebras superiores).* Calcinose cutânea (deposição progressiva de nódulos calcificados no tecido celular subcutâneo) é particularmente comum em crianças. Em adultos, há um risco aumentado de câncer, sendo necessário rastreamento anual nos primeiros três anos após o início da doença. Pacientes com alterações cutâneas típicas da DM podem exibir ausência de ou mínimo comprometimento muscular.

A avaliação laboratorial mostra níveis elevados de creatinquinase (CPK), que podem alcançar até 50 vezes o limite superior da normalidade. Além disso, 60 a 70% dos pacientes

apresentam auto-anticorpos que estão associados com determinadas características clínicas descritas abaixo:

- Anti-proteína 5 associada à diferenciação de melanoma (anti-MDA5): DM amiópática ou doença pulmonar intersticial;
- Anti-Mi-2: manifestações cutâneas severas e boa resposta terapêutica;
- Anti-fator intermediário transcricional 1 gamma (anti-TIF1γ): risco aumentado de câncer em adultos;
- Anti-proteína da matriz nuclear (NXP-2): associado com calcinose;
- Anti-pequeno modificador do tipo ubiquitina 1: manifestações cutâneas que precedem os sintomas miopáticos e disfagia.

25.6.1.1 Patogenia e patologia

O mecanismo proposto para a imunopatogênese da DM seria a destruição dos capilares através da ativação do sistema complemento, possivelmente provocada por anticorpos contra as células endoteliais. Isso resultaria em isquemia, seguida de necrose e microinfartos, mais evidentes na periferia dos fascículos.

A biópsia muscular mostra atrofia perifascicular, inflamação perivascular, perifascicular e perimisial constituída de macrófagos, linfócitos B e células dendríticas CD4+, fibras necróticas, por vezes agrupadas em áreas de infarto e redução na densidade de capilares. *A atrofia perifascicular é muito característica da doença, mas é um achado tardio encontrado em menos de 50% dos pacientes.* A microscopia eletrônica também é útil para o diagnóstico mostrando inclusões tubuloreticulares em células endoteliais (Figura 25.11).

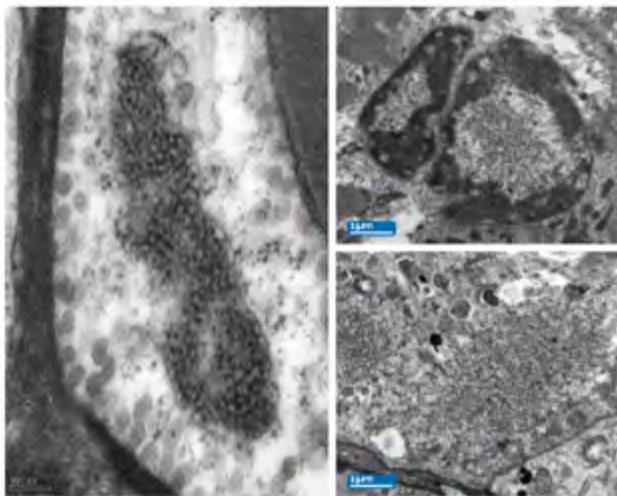


Figura 25.11: Microscopia eletrônica: na dermatomiosite, observam-se inclusões tubuloreticulares em células endoteliais (imagem esquerda) e na miofibrilas por corpos de inclusão inclusões tubulofilamentosas intranucleares (imagem direita superior) e citoplasmáticas (imagem direita inferior).

25.6.2 Polimiosite

A PM se caracteriza por fraqueza proximal simétrica de início subagudo em adultos. *É uma doença rara e representa um diagnóstico de exclusão, quando outras doenças mais comuns são excluídas como MCI, MNIM, distrofias com infiltrado inflamatório, miopatias tóxicas induzidas por drogas e miopatias metabólicas.* Os níveis de CK são elevados e podem atingir até 50 vezes o limite superior da normalidade.

25.6.2.1 Patogenia e patologia

A patogênese da PM envolve lesão muscular mediada por linfócitos T. Linfócitos T citotóxicos CD8+ chegam no endomísio, atravessam os capilares, envolvem e invadem as fibras musculares que expressam o complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC classe I), formando o complexo CD8-MHC. A expressão sarcolemal do MHC (Figura 25.12), ausente nas fibras musculares normais, é provavelmente induzida por citocinas secretadas por células T ativadas. Ocorre então a liberação de perforinas pela célula T provocando necrose da fibra muscular.

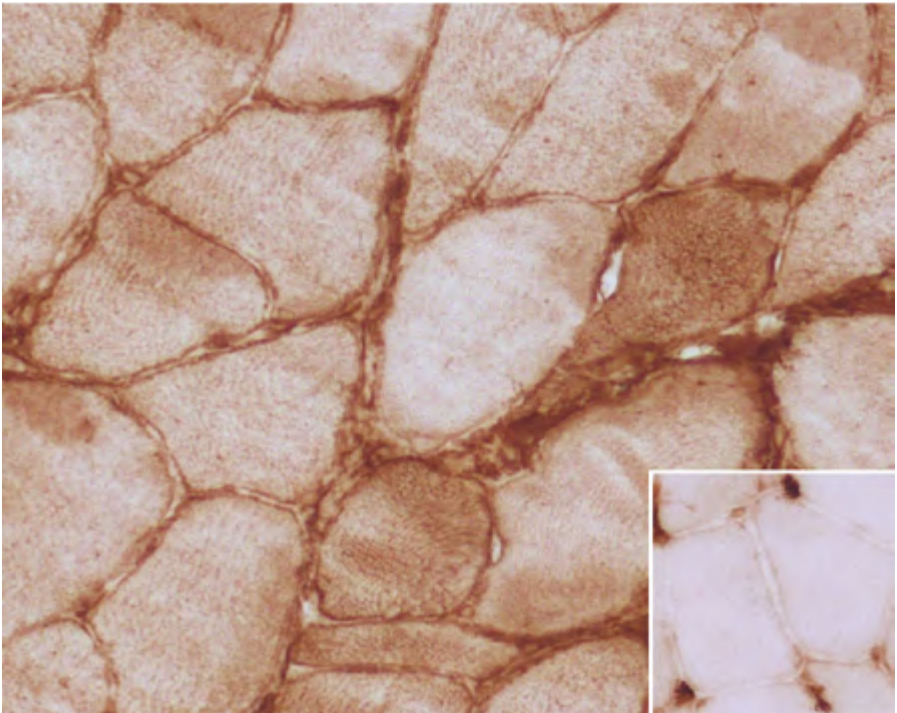


Figura 25.12: Polimiosite (imuno-histoquímica): expressão sarcolemal e sarcoplasmática do MHC classe I. Essa alteração também ocorre nos outros subtipos de miopatia inflamatória e é particularmente útil para o diagnóstico dos casos sem células inflamatórias na biópsia muscular (detalhe no canto inferior direito: controle normal da reação, restrita aos vasos sanguíneos).

A biópsia revela variação no diâmetro, necrose e regeneração das fibras musculares e infiltrado inflamatório perivascular e multifocal no endomísio (Figura 25.13). A presença de invasão de fibras musculares não necróticas que expressam o MHC classe I por linfócitos T CD8⁺ (Figura 25.14) é o critério morfológico mais fidedigno para o diagnóstico da doença.

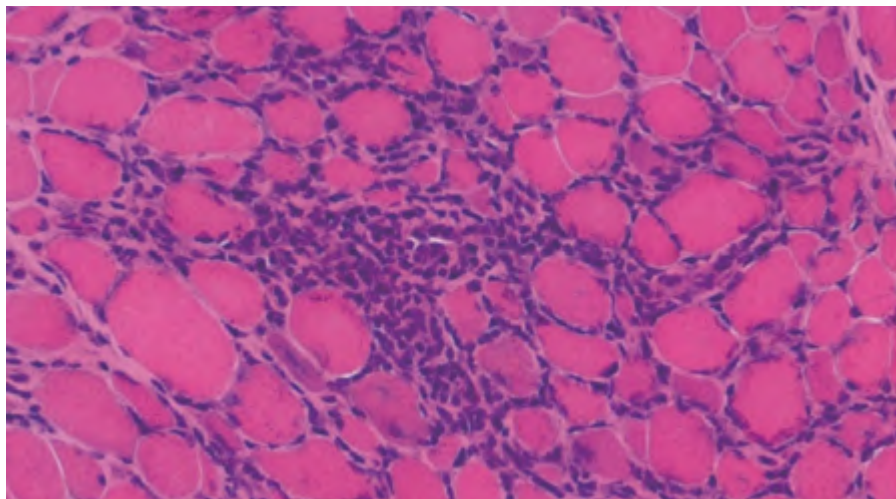


Figura 25.13: Polimiosite (hematoxilina-eosina): presença de infiltrado linfocitário no endomísio.

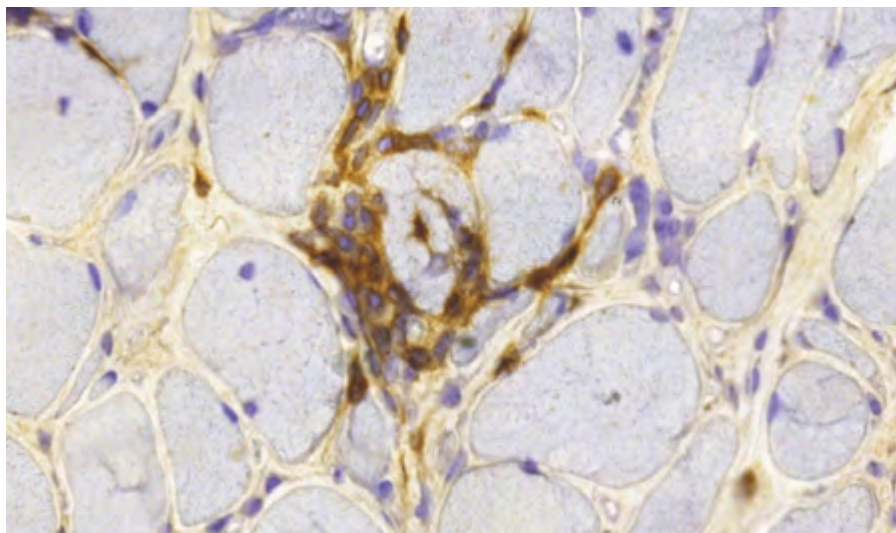


Figura 25.14: Miopatia inflamatória (imuno-histoquímica): a invasão de fibra muscular não necrótica por linfócitos T CD8⁺ ocorre na polimiosite e na miosite por corpos de inclusão.

25.6.3 Miosite por Corpos de Inclusão

A MCI é uma doença lentamente progressiva e é a miopatia inflamatória mais comum em indivíduos com mais de 50 anos. O padrão de fraqueza muscular é assimétrico, envolvendo tanto a musculatura proximal quanto distal, e é característico da doença o comprometimento do quadríceps, flexores dos dedos e dorsiflexores do tornozelo. Os níveis séricos de CK são normais ou discretamente elevados, podendo chegar até 10 vezes o limite superior da normalidade. O auto-anticorpo sérico anti-NT5C1A está presente em 37 a 76% dos pacientes e, nos casos com fenótipo clínico típico da doença, a sua detecção estabelece o diagnóstico sem necessidade da biópsia muscular.

25.6.3.1 Patogenia e patologia

A MCI tem todas as características inflamatórias da PM, sendo também identificado o complexo CD8-MHC. *Além disso, há um importante componente degenerativo representado por agregados protéicos e vacúolos marginados em algumas fibras musculares.* Disfunção mitocondrial também está presente, mas não está comprovada se é primária, envolvida na patogênese da doença, ou secundária ao processo inflamatório.

A biópsia muscular revela invasão de fibras musculares não necróticas que expressam MHC classe I por linfócitos T CD8+, como observado na PM. Além disso, as alterações degenerativas incluem vacúolos marginados (Figura 25.15), aumento de fibras vermelho-rasgadas ou citocromo C oxidase negativas (disfunção mitocondrial) e agregados de várias proteínas que podem ser identificados por métodos histoquímicos (coloração de Vermelho Congo) e imuno-histoquímicos (TDP43 e p62). A microscopia eletrônica também é útil para o diagnóstico e mostra inclusões tubulofilamentosas de 12 a 16nm intranucleares e citoplasmáticas (Figura 25.11).

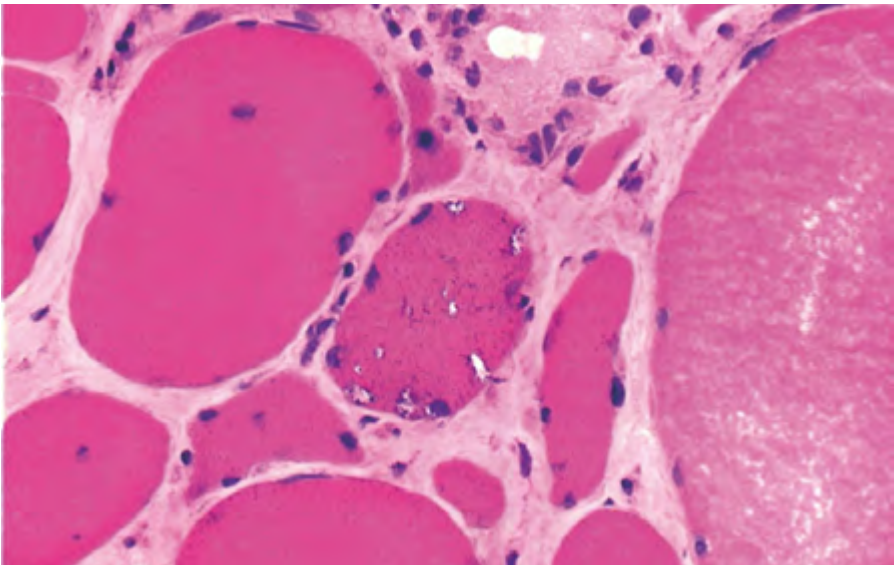


Figura 25.15: Miosite por corpos de inclusão (hematoxilina-eosina): fibra com vacúolos marginados.

25.6.4 Miopatia Necrotizante Imunomediada

A MNIM é uma miopatia autoimune que representa aproximadamente 19% dos casos de miopatia inflamatória idiopática. Ocorre primariamente em adultos e se caracteriza por fraqueza muscular proximal de início agudo ou subagudo. Os níveis de CK geralmente são muito elevados, podendo alcançar mais de 50 vezes o limite superior da normalidade. Dois auto-anticorpos já foram identificados e associados a doença:

- Anti-partícula de reconhecimento do sinal (anti-SRP): mais comum em mulheres na proporção de 2:1. Estudos sugerem risco de envolvimento cardíaco em pacientes mais jovens e pior prognóstico para os pacientes pediátricos;
- Anti-redutase da 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A (anti-HMG-CoA): presente em aproximadamente 40% dos pacientes com biópsia muscular necrotizante. A presença desse auto-anticorpo está associada à exposição de estatinas em pacientes com mais de 50 anos (a redutase da 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A - HMG-Coa é o alvo farmacológico da droga). *Ao contrário dos pacientes com miopatia pelos efeitos tóxicos do uso de estatinas, doença geralmente auto-limitada, os sintomas da doença não melhoram após 4 a 6 semanas de suspensão da droga.* Pacientes jovens podem ser positivos para esse anticorpo sem exposição prévia às estatinas e exibem doença de difícil controle farmacológico.

25.6.4.1 Patogenia e patologia

Os mecanismos de início e manutenção da auto-imunidade da doença são desconhecidos. Uma das hipóteses sugere que pacientes com susceptibilidade genética, quando expostos às estatinas ou outro gatilho ambiental, produziram auto-anticorpos Anti-HMG-CoA redutase. Esses anticorpos reconheceriam antígenos na superfície das fibras musculares, levando a ativação do sistema complemento, seguida de necrose da fibra muscular.

A biópsia muscular revela necrose e regeneração de fibras musculares e infiltrado inflamatório constituído por macrófagos. A imuno-histoquímica revela deposição de complemento nos capilares. Assim como em outras miopatias autoimunes, a expressão sarcolemal do MHC classe I também pode ser detectada.

25.7 Miopatias Metabólicas

As miopatias metabólicas (MM) são doenças genéticas raras do tecido muscular esquelético que resultam de defeitos nas vias metabólicas responsáveis pelo armazenamento, mobilização e utilização dos substratos de geração de energia muscular. A desregulação autofágica também é um importante mecanismo envolvido na patofisiologia de algumas doenças como, por exemplo, na doença de Pompe (glicogenose tipo II). De acordo com a via metabólica envolvida, podem ser classificadas em três tipos: glicogenoses, desordens do metabolismo lipídico e miopatias mitocondriais. Atualmente, estudos enzimáticos e testes genéticos permitem o diagnóstico de muitas dessas doenças. O diagnóstico precoce é importante, pois algumas têm tratamento, que varia de terapia de reposição enzimática a tratamentos dietéticos e/ou mudança de hábitos de vida para evitar as situações que precipitam as crises de estresse metabólico do tecido muscular.

As MM podem ter início na infância, adolescência e idade adulta. *Geralmente, o início dos sintomas, o ritmo de progressão e o prognóstico de cada doença depende do nível de atividade enzimática residual.* A apresentação clínica é variável, mas podem se identificados dois tipos principais:

- Forma aguda: caracterizada por intolerância ao exercício (fadiga, câimbras), rabdomiólise, hiperCKemia, contraturas, mialgias e mioglobínúria;
- Forma progressiva: cursa com fraqueza proximal, axial e frequente comprometimento de outros tecidos (doença multissistêmica).

Os sintomas das glicogenoses geralmente ocorrem com exercícios de alta intensidade de curta duração e no início da atividade física, como subir escadas e levantar objetos. Isso ocorre porque o metabolismo dos carboidratos (glicogénólise e glicólise) predomina como fonte energética nos primeiros segundos da contração muscular. Já as desordens do metabolismo lipídico e as miopatias mitocondriais se manifestam durante exercícios prolongados de baixa intensidade, jejum e em situações de estresse metabólico adicional como febre, infecções, gripe ou outra doença sobreposta.

25.7.1 Glicogenoses

O padrão de herança das glicogenoses é geralmente autossômico recessivo. As mutações genéticas podem afetar tanto a síntese e a degradação do glicogênio, quanto a degradação da glicose. O subtipo mais comum é a doença de McArdle (glicogenose tipo V), decorrente de mutações no gene PYGM que codifica a enzima miofosforilase, responsável pela quebra do glicogênio na transição do repouso para o exercício.

A apresentação clínica mais comum é caracterizada por câimbras no início do exercício e durante atividades de alta intensidade e mioglobínúria (presença de mioglobina na urina decorrente de rabdomiólise). A mioglobínúria pode provocar falência renal aguda. A doença de McArdle também exibe o fenômeno do “segundo fôlego”, que se caracteriza por uma maior tolerância aos esforços depois de 6 a 8 minutos de exercício, quando o músculo consegue utilizar fontes alternativas para geração de energia. O exame físico e os níveis de CK são geralmente normais entre os episódios de crise metabólica, embora os pacientes com a doença de McArdle possam apresentar elevação sérica crônica dessa enzima.

É típico dessas doenças a ausência de ou apenas uma discreta elevação do lactato e aumento dos níveis de amônia após teste de exercício do antebraço.

A biópsia muscular mostra alterações variáveis que vão de uma miopatia vacuolar (Figura 25.16) com acúmulos de glicogênio (Figura 25.17), até casos sem alterações ou achados discretos.

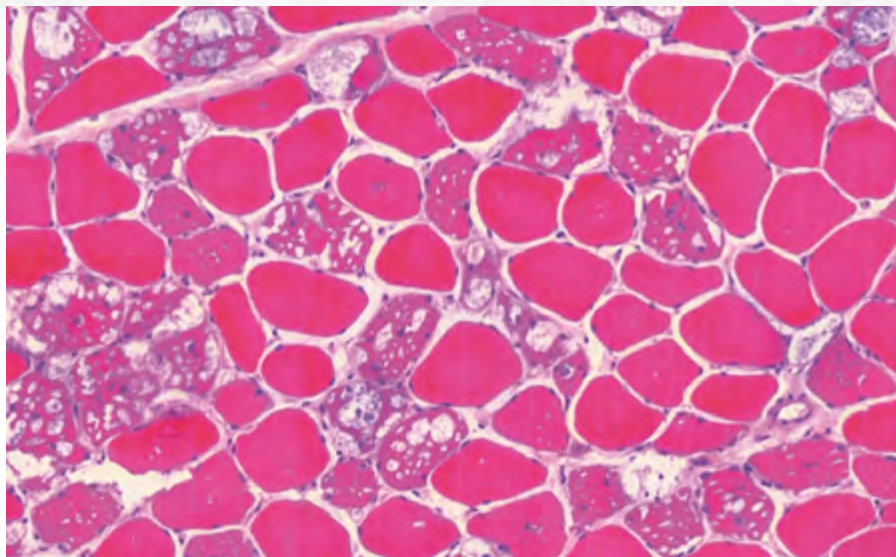


Figura 25.16: - Glicogenose (hematoxilina-eosina): fibras musculares com vacúolos.

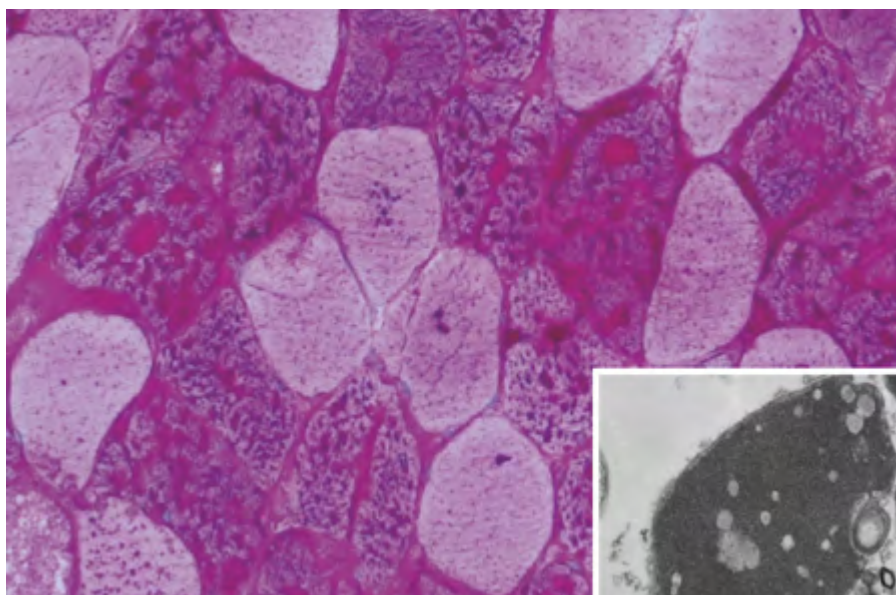


Figura 25.17: Glicogenose: a coloração de PAS revela os acúmulos de glicogênio, responsáveis pelo aspecto vacuolar na coloração de hematoxilina-eosina. Na doença de Pompe (glicogenose do tipo II), os grânulos de glicogênio são envolvidos por membrana (imagem ultraestrutural no canto inferior direito).

A deficiência das enzimas miofosforilase (Figura 25.18) e fosfofrutoquinase pode ser identificada por métodos histoquímicos. A presença de glicogênio envolvido por membrana é observada na doença de Pompe (Figura 25.17), provocada pela deficiência da enzima lisossomal maltase ácida. A doença de Pompe, desde 2006, tem um tratamento específico com terapia de reposição enzimática, o que torna crítico o seu diagnóstico precoce para limitar a progressão da doença.

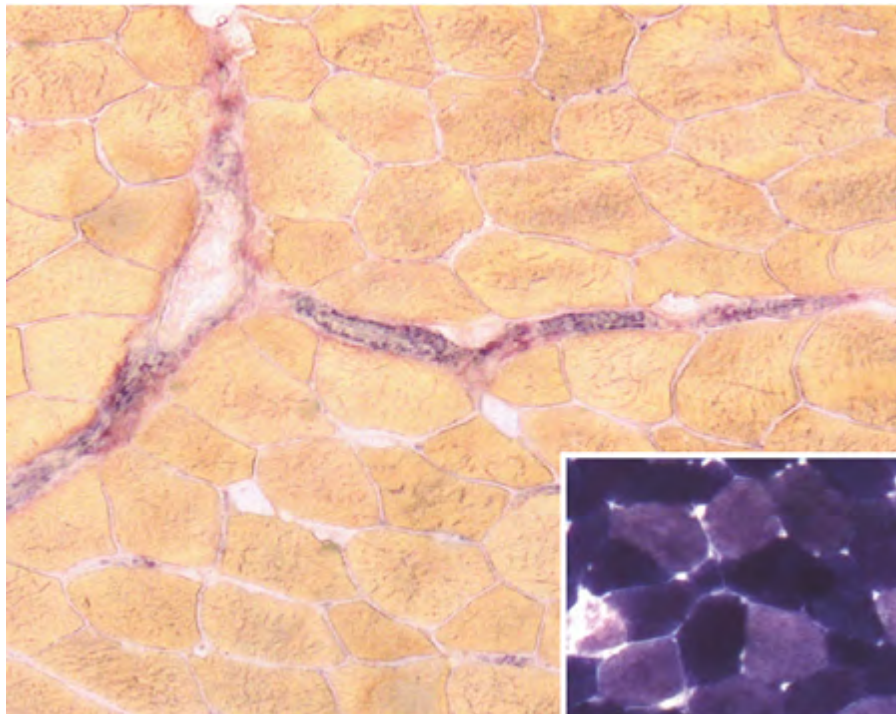


Figura 25.18: Doença de McArdle (glicogenose do tipo V): a ausência de atividade da enzima miofosforilase pode ser detectada por reação histoquímica no tecido muscular (detalhe no canto inferior direito: controle normal da reação).

25.7.2 Desordens do metabolismo lipídico

As desordens do metabolismo lipídico clinicamente relevantes exibem herança autossômica recessiva, causam um acúmulo progressivo de lipídeo intracelular que culmina em rabdomiólise e as três mais comuns são: deficiência de carnitina-palmitoil transferase II (CPT II), deficiência de proteína trifuncional e deficiência de Acil-CoA desidrogenase de cadeias muito longas (VLCAD). Algumas doenças cursam com fraqueza e acúmulo acentuado de lipídeos no tecido muscular como na deficiência primária de carnitina, deficiência de desidrogenase múltipla acil-CoA e doença de armazenamento de lipídeos neutros.

25.7.2.1 Apresentação clínica

Recém-nascidos e crianças geralmente exibem fenótipos mais severos caracterizados

por acidose metabólica, hipotonia, doença hepática, hipoglicemia, encefalopatia e, geralmente, cardiomiopatia.

Os fenótipos mais leves, predominantemente miopáticos, são caracterizados por mialgia induzida por exercícios, por vezes com mioglobulinúria associada. Os sintomas são geralmente precipitados por jejum, febre, infecções, exercícios prolongados, calor, frio, estresse, anestesia geral, gravidez ou doença sobreposta.

25.7.2.2 Testes diagnósticos

Os níveis de CK e lactato são normais entre os episódios de rabdomiólise. Observam-se também alterações no perfil de acilcarnitinas (metabólitos intermediários da oxidação dos ácidos graxos) no plasma e na urina, além de aumento dos ácidos orgânicos urinários.

Em alguns casos, a biópsia muscular pode ser útil mostrando fibras de aspecto vacuolar decorrente do acúmulo de lipídeos (Figura 25.19).

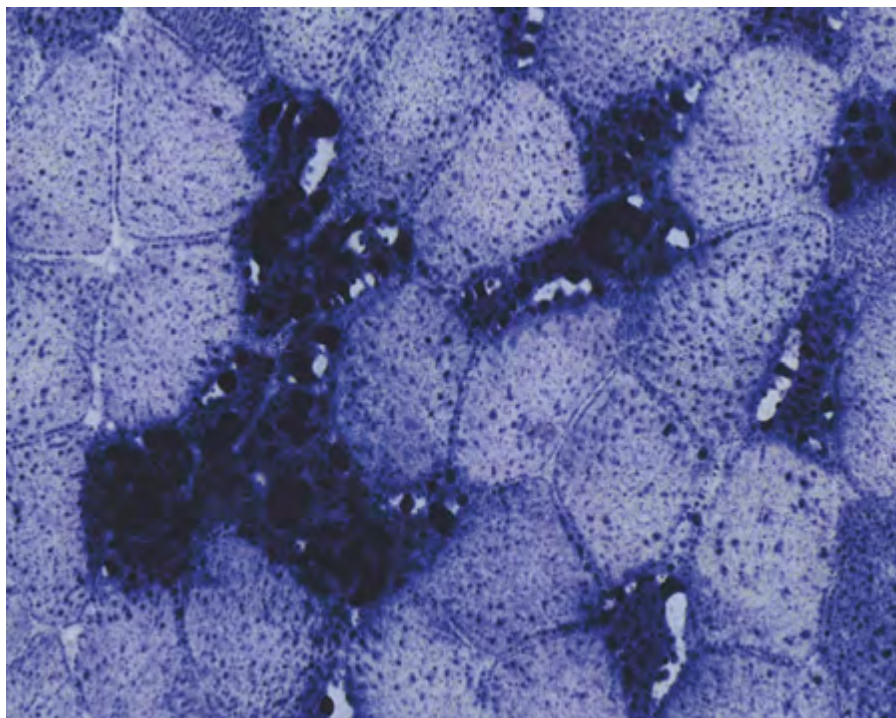


Figura 25.19: Desordem do metabolismo lipídico: a coloração de Sudan Black mostra os acúmulos de lipídeos.

25.7.3 Miopatias mitocondriais

As miopatias mitocondriais representam um grupo complexo e heterogêneo de doenças genéticas, resultantes de defeitos moleculares que afetam a fosforilação oxidativa (cadeia respiratória) que ocorre na membrana interna das mitocôndrias, gerando uma

menor produção de energia aeróbica. O sistema de fosforilação oxidativa é composto por cinco complexos enzimáticos, cujos componentes são codificados por dois genomas: o nuclear e o mitocondrial (a exceção do complexo II, cujas subunidades são codificadas apenas pelo genoma nuclear). *As miopatias mitocondriais resultam de mutações nesses genomas que afetam a síntese, montagem e manutenção dos componentes da cadeia respiratória.*

As mitocôndrias estão presentes em todos os tecidos (exceto nas hemácias), o que explica o comprometimento multissistêmico da doença, especialmente dos tecidos de maior demanda metabólica como músculo esquelético, coração e sistema nervoso central e periférico.

As doenças que resultam de mutações em genes nucleares envolvidos na manutenção do DNA mitocondrial (mtDNA) apresentam herança mendeliana, enquanto que as mutações primárias do mtDNA são esporádicas ou de herança materna, pois o mtDNA é transmitido apenas da mãe para o filho. *As mutações do mtDNA são tipicamente heteroplásmicas, isto é, as células dos tecidos afetados exibem duas populações de mitocôndrias (normais e mutadas), sendo que a doença se manifesta quando o percentual de mitocôndrias mutadas atinge um limiar crítico.* A heteroplasmia varia entre os tecidos e uma proporção maior de mitocôndrias mutadas afeta a precocidade e severidade dos sintomas.

25.7.3.1 Apresentação clínica

As miopatias mitocondriais exibem uma notória heterogeneidade fenotípica e genotípica. Há desde encefalopatias mitocondriais clássicas de herança materna com mutações específicas do mtDNA, até casos de difícil diagnóstico com sintomas que se sobrepõem aos de outras doenças neuromusculares ou neurodegenerativas.

As formas mais comuns de encefalopatia mitocondrial incluem a Epilepsia mioclônica com fibras vermelho-rasgadas (MERRF), causada pela mutação m.8344A>G, Encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral (MELAS), causada pela mutação m.3243A>G e a Síndrome de Kearns-Sayre (KSS), provocada por deleções únicas do mtDNA.

Outros sintomas comuns incluem falta de ar e fadiga prematura durante o exercício. Rabdomiólise e mioglobínúria são incomuns.

Hipoacusia, baixa estatura, ptose, oftalmoparesia, oftalmoplegia externa, diabetes melitus tipo 2, dor de cabeça tipo enxaqueca, perda visual, acidente vascular encefálico (AVC) ou episódios tipo AVC, neuropatia periférica, ataxia, cardiomiopatia, bloqueio de condução cardíaca e pseudo-obstrução intestinal também são sinais e sintomas sugestivos da doença.

25.7.3.2 Diagnóstico

A investigação laboratorial inclui dosagem de CK, normal ou discretamente elevada (inferior a 3 vezes o limite superior da normalidade), lactato (elevado em aproximadamente 65% dos pacientes), biópsia muscular, estudo enzimático da cadeia respiratória mitocondrial e testes genéticos. Recentemente, foram identificados dois potenciais marcadores bioquímicos de doenças mitocondriais: Fator de crescimento fibroblástico 21 (FGF21) e Fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15).

A biópsia muscular é útil para o diagnóstico e pode mostrar proliferação mitocondrial caracterizada por fibras vermelho-rasgadas na coloração de tricrômico de Gomori (Figura

25.20) ou fibras com forte reatividade na reação da succinato desidrogenase (SDH) e fibras citocromo C oxidase negativas. Essas alterações são mais comuns em mutações que afetam o mtDNA. A avaliação ultraestrutural pode mostrar alterações precoces que se manifestam antes daquelas observadas na microscopia ótica, como variação de tamanho e forma das mitocôndrias, inclusões paracristalinas (Figura 25.21) e alterações no padrão das cristas.

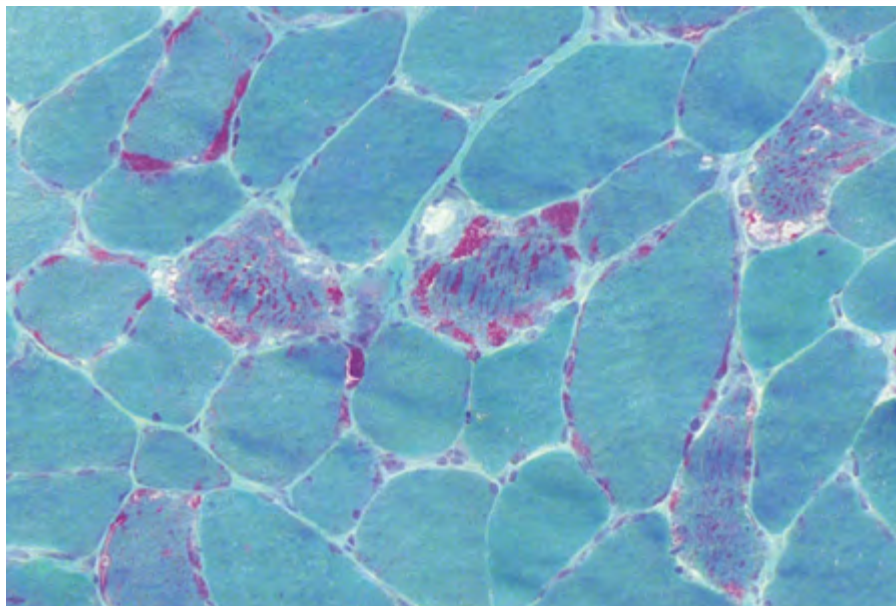


Figura 25.20: Miopatia mitocondrial: a coloração de tricrômico de Gomori revela várias fibras vermelho-rasgadas.

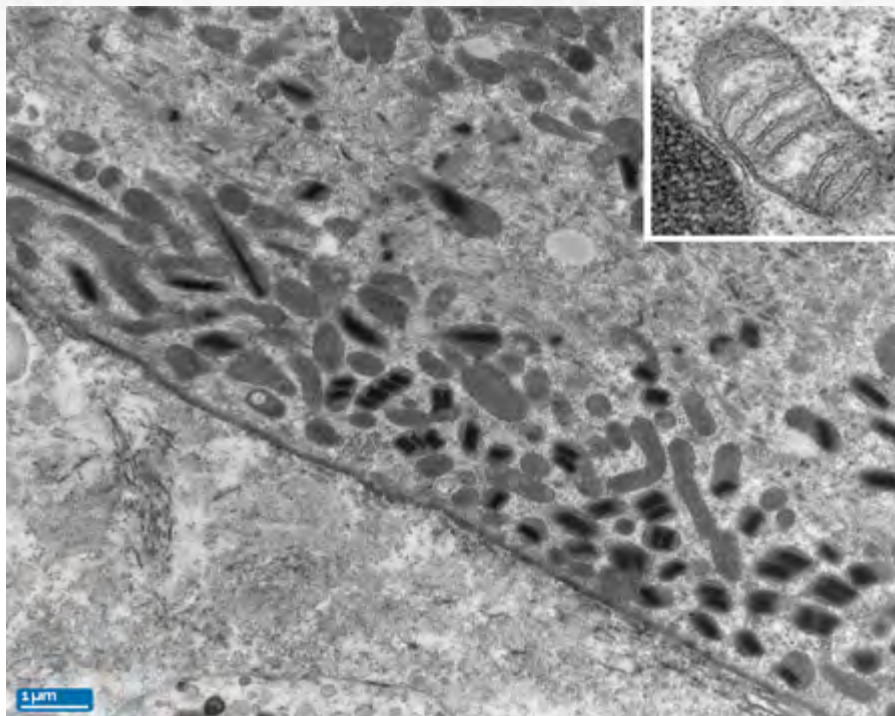


Figura 25.21: Miopatia mitocondrial: a microscopia eletrônica identifica mitocôndrias de morfologia alterada com inclusões paracristalinas (mitocôndria de aspecto ultraestrutural normal em detalhe no canto superior direito).

O estudo enzimático da cadeia respiratória mitocondrial pode mostrar defeitos de um ou mais complexos. O tecido muscular deve ser a primeira escolha para extração de DNA para análise do mtDNA, pois o percentual de mitocôndrias mutadas (heteroplasmia) no sangue periférico é baixo ou indetectável.

25.8 Miopatias tóxicas

Diversos medicamentos, substâncias ilícitas e agentes tóxicos estão associados com doença muscular. *O reconhecimento dessa associação é importante, pois a retirada do agente agressor geralmente permite a recuperação completa.* Os mecanismos de miotoxicidade são variados e incluem efeito tóxico direto sobre as proteínas, organelas e membrana da fibra muscular, processos imunomediados ou efeitos sistêmicos secundários como isquemia e distúrbios hidroeletrólíticos. As apresentações clínicas incluem doença muscular focal por ação tóxica localizada, miopatia proximal dolorosa aguda ou subaguda, miopatia progressiva crônica, fraqueza muscular, mialgia, câimbras musculares, sarcopenia e rabdomiólise.

Os medicamentos que comumente causam miopatia são as estatinas (causa mais

comum), outras drogas hipolipemiantes, amiodarona (medicamento antiarrítmico), alguns anti-retrovirais, cloroquina e hidroxicloroquina (antimaláricos) e colchicina, usada para o tratamento da gota. O álcool também pode provocar miopatia, tanto aguda por intoxicação, quanto crônica pelos efeitos deletérios provocados pelo consumo crônico da bebida. Vacinas que contenham alumínio também podem provocar acúmulos focais de macrófagos contendo o metal no músculo inoculado (Figura 25.22).

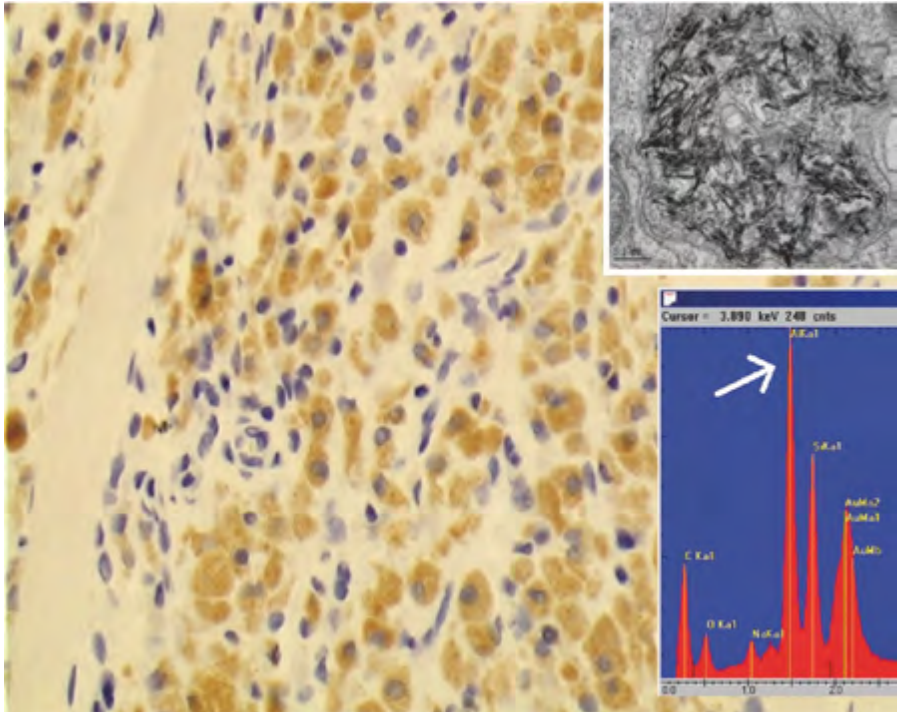


Figura 25.22: Miofasciíte macrófágica: miopatia tóxica focal caracterizada pelo acúmulo de macrófagos, identificados na imuno-histoquímica pelo anticorpo CD68, nos sítios de inoculação de vacinas contendo alumínio como adjuvante. Na ultraestrutura, observam-se inclusões espiculadas eletrondensas (imagem superior direita) e a pesquisa dos elementos presentes na amostra revela o pico do alumínio (seta na imagem inferior direita).

As alterações da biópsia muscular são variadas, o que reflete os diferentes mecanismos de miotoxicidade e incluem: fibrose, necrose, fagocitose, inflamação, disfunção mitocondrial, atrofia de fibras do tipo 2 ou miopatia vacuolar.

25.8.1 O Nervo Periférico

25.8.1.1 Descrição geral

O nervo periférico é uma estrutura em forma de cordão que contém feixes de fibras nervosas. Seus dois componentes principais são os axônios e suas bainhas de mielina, produzidas pelas células de Schwann. A agressão a qualquer desses componentes pode levar a *Neuropatia periférica*. As fibras nervosas são divididas em *mielínicas* e *amielínicas*.

Sensações específicas (dor, pressão, temperatura) e sinais motores são conduzidos por axônios de diâmetros variados. As bainhas de mielina são proporcionais ao diâmetro do axônio e também se correlacionam com a velocidade de condução. As pequenas fibras amielínicas são responsáveis por funções autonômicas como dor e sensibilidade térmica e tem velocidade de transmissão baixa. Os axônios de grande diâmetro, com bainha de mielina espessa transmitem o toque leve e sinais motores e tem velocidades de condução rápida.

A mielina que envolve os axônios mielínicos é formada por compactação das membranas de varias *células de Schwann* que se dispõem ao longo de toda a sua extensão. Na transição entre células de Schwann adjacentes, suas bainhas de mielina terminam e há um espaço chamado de *nodo de Ranvier*. Essa organização é responsável pela transmissão rápida do impulso elétrico, de um nodo a outro, a chamada de *condução saltatória*. As fibras amielínicas são circundadas apenas pela membrana plasmática da célula de Schwann.

25.8.1.2 Morfologia

Um nervo periférico é formado por fascículos nervosos envoltos por tecido conjuntivo, que se organiza em três compartimentos. O mais externo é chamado *epineuro* e consiste de tecido conjuntivo moderadamente denso, que mantém os fascículos agrupados e abriga vasos arteriais, venosos e linfáticos, fibroblastos e mastócitos.

O *perineuro* consiste de camadas concêntricas de células achatadas, separadas por camadas de colágeno. Ele reveste cada fascículo nervoso e mantém isolados os espaços epi e endoneural.

O *endoneuro* é o tecido conjuntivo de sustentação de cada fascículo. Nele estão contidos os axônios com as células de Schwann circundantes, fibras colágenas, fibroblastos, capilares e poucos mastócitos.

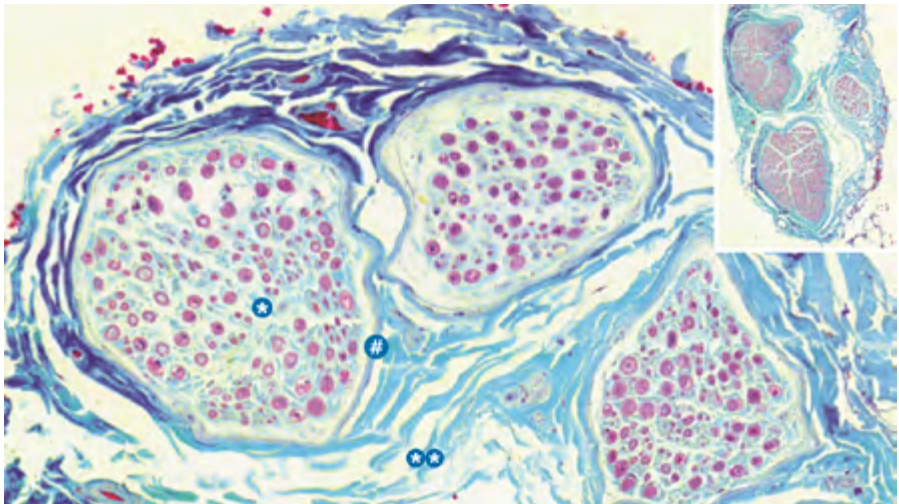


Figura 25.23: Nervo ulnar: *endoneuro, # perineuro e ** epineuro (tricrômico de Gomori 120x). No destaque nervo periférico formado por vários fascículos de fibras, apenas as fibras mielínicas são identificáveis, coradas de vermelho; não é possível identifica as fibras amielínicas (tricrômico de Gomori 70x); B).

Nos cortes parafinados ou congelados de nervo só é possível identificar as grandes fibras mielínicas e algumas vezes o axônio central. Nos cortes semi-finos transversais, de material incluído em resina, é possível identificar fibras mielínicas de diferentes calibres.

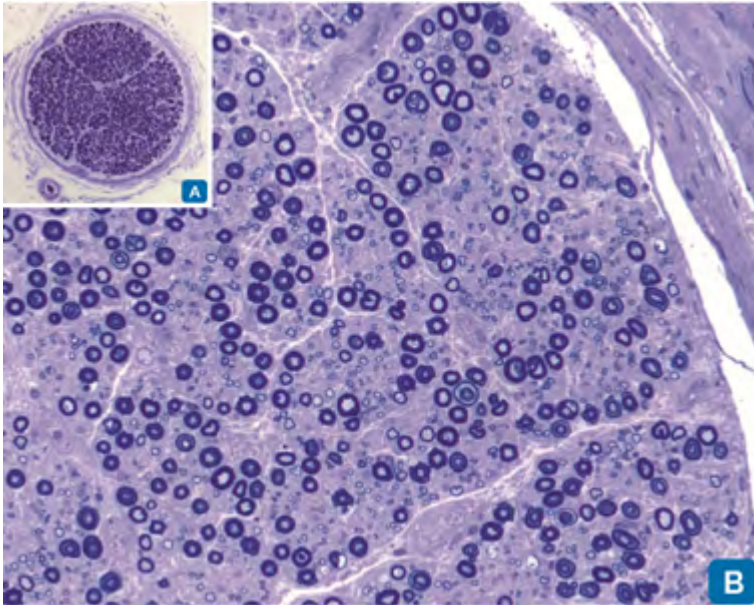


Figura 25.24: Corte semi-fino de fascículo de nervo periférico: A) Visão panorâmica (azul de toluidina 40x); b) fibras mielínicas de diferentes calibres (azul de toluidina 200x).

Com o microscópio eletrônico de transmissão é possível identificar tanto axônios mielínicos quanto amielínicos, as células de Schwann que os envolvem e outros elementos presentes no endoneuro como fibroblastos, mastócitos e fibras colágenas.

25.8.1.3 Tipos de Lesão do Nervo periférico

Os nervos periféricos respondem a lesão celular com dois padrões básicos:

- Degeneração axonal – quando a agressão primária é dirigida ao axônio ou ao corpo do neurônio;
- Desmielinização. – quando a célula de Schwann com suas bainhas de mielina são o alvo primário da agressão.

25.8.1.3.1 Neuropatia axonal

O axônio é o alvo primário da agressão. O protótipo desse tipo de lesão é a *degeneração Walleriana*, que acontece de forma aguda, quando um nervo periférico é seccionado. A porção do axônio distal ao ponto de lesão perde a conexão com o corpo do neurônio e sofre degeneração.

Morfologicamente a neuropatia axonal é caracterizada pelo padrão *degeneração axonal*. Nesse padrão podem-se identificar *colapso das bainhas de mielina e ovoides de mielina*, resultado da fragmentação dos axônios e suas bainhas. A degeneração se segue rapidamente da tentativa de reparo do axônio, com a formação de cones de crescimento e brotamentos de novos ramos axonais, a partir do coto do axônio proximal. As células de Schwann criam novas bainhas de mielina ao redor dos axônios em regeneração, em geral mais finas que a originais. Nos cortes semi-finos e na microscopia eletrônica a regeneração axonal é identificada pela presença dos *grupamentos regenerativos*, grupos de pequenos axônios, envoltos por bainha de mielina fina e por uma única célula de Schwann.

Em geral, nas neuropatias periféricas a agressão ao axônio é prolongada. Assim, axônios em degeneração e regeneração são vistos ao mesmo tempo na mesma biópsia. Há também perda progressiva de axônios e fibrose.

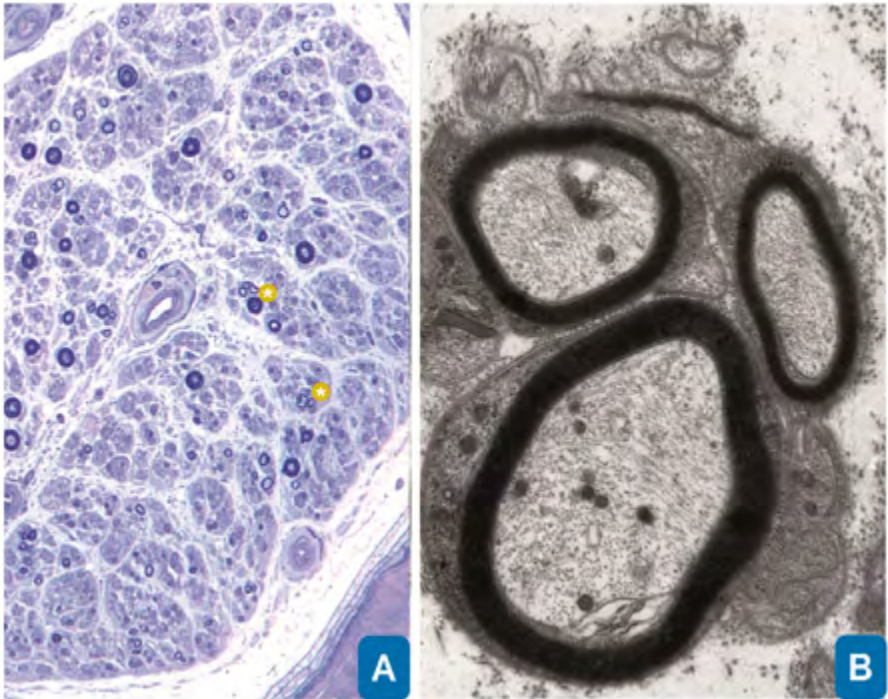


Figura 25.25: A) Corte semi-fino mostrando perda de fibras mielínicas e presença de grupamentos regenerativos (*) (azul de toluidina 200x); B) Grupamento regenerativo (microscópio eletrônico de transmissão 10.000x).

25.8.1.4 Neuropatia desmielinizante

Há destruição das bainhas de mielina, aparentemente de forma desorganizada, resultando em lesão de segmentos descontínuos de mielina. Em resposta a agressão, as células de Schwann proliferam e há formação de novas bainhas de mielina, mais delgadas que as originais. Nas lesões crônicas, a proliferação contínua das células de Schwann faz com que

elas formem estruturas enoveladas chamadas de “bulbos de cebola”, melhor observadas no microscópio eletrônico de transmissão.

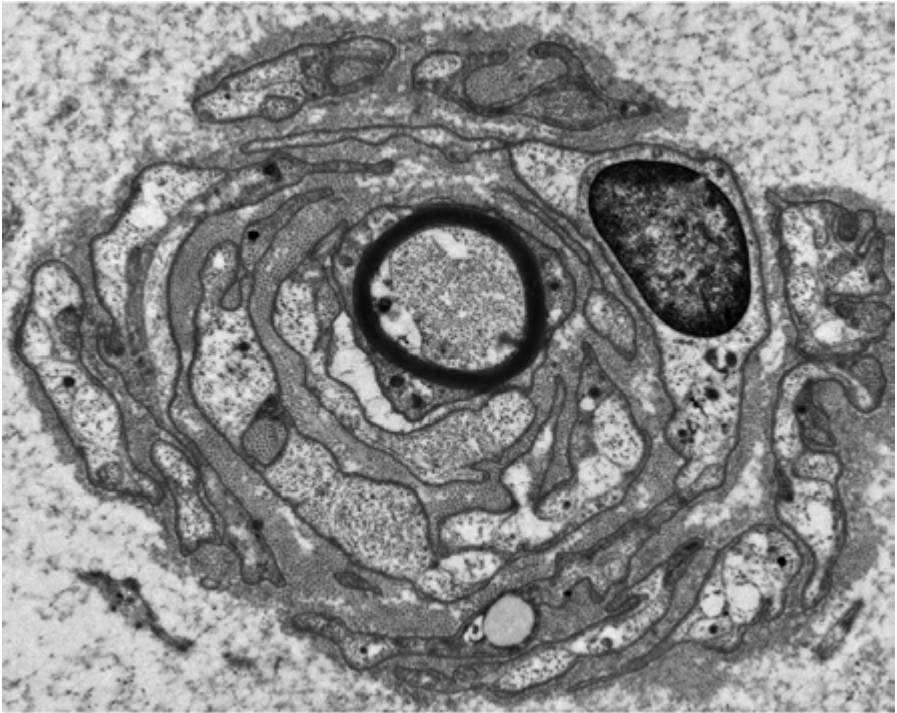


Figura 25.26: “Bulbo de cebola” (microscópio eletrônico de transmissão 20.000x).

25.8.1.5 Neuronopatia

A destruição do corpo dos neurônios leva a degeneração secundária dos axônios.

25.8.1.6 Classificação Anatômica das Neuropatias Periféricas

- Mononeuropatia – quando há lesão focal de um único nervo, levando a déficit no território de inervação desse nervo. Causas comuns são trauma, compressão e infecções;
- Polineuropatia – comprometimento de múltiplos nervos, em geral de forma simétrica. Na maioria das vezes o comprometimento inicia pela parte distal dos membros e progride de forma ascendente num padrão conhecido como em “botas e luvas”;
- Mononeuropatia múltipla ou multiplex – agressão simultânea ou sequencial a vários nervos não contíguos, de forma randômica e

desorganizada. A vasculite é causa frequente dessa forma de neuropatia;

- Polirradiculopatia – comprometimento tanto de raízes nervosas quanto de nervos periféricos, levando a sintomas difusos e simétricos em partes proximais e distais do corpo.

25.8.1.6 Investigação Diagnóstica das Neuropatias

25.8.1.6.1 Avaliação clínica

Pistas importantes sobre a etiologia de uma Neuropatia periférica são obtidas com uma história clínica bem feita e exame físico detalhado. De maneira geral as neuropatias comprometem tanto nervos motores quanto sensitivos, levando a fraqueza e perda de sensibilidade. Entretanto, algumas neuropatias – Diabetes, p.ex. - são predominantemente sensitivas, enquanto outras predominantemente motoras - Síndrome de Guillain-Barré, p.ex..

A maioria das neuropatias é simétrica; assimetrias sugerem doenças específicas, como Mononeurite múltipla ou vasculite. Quanto à duração, os sintomas podem ser classificados como agudos (dias a poucas semanas), subagudos (menos de seis meses) ou crônicos (mais de seis meses). A Síndrome de Guillain-Barré se instala num período de dias a semanas, enquanto a Polirradiculoneuropatia desmielinizante crônica (CIDP) costuma evoluir em meses e as Neuropatias hereditárias em anos.

No exame físico são comuns a atrofia e fraqueza muscular, em geral mais pronunciados nas regiões distais dos membros (pés e mãos), que podem ser acompanhadas de fasciculações. A perda sensitiva segue o padrão de comprometimento distal. É importante determinar o grau e a extensão dos déficits, além do tipo de sensibilidade afetada – sensibilidade térmica favorece comprometimento de fibras finas, propriocepção sugere fibras grossas.

Os reflexos abolidos precocemente sugerem doença desmielinizante, já as neuropatias de fibras finas podem cursar sem alterações de reflexos. Marcha como base alargada indica ataxia sensitiva (comprometimento de fibras grossas).

Alterações da função autonômica de significado clínico podem ser observadas em associação com algumas neuropatias sensitivo-motoras como a diabética e da amiloidose. Entretanto, raramente são manifestação isolada de neuropatia periférica.

25.8.1.7 Neurofisiologia

A eletroneuromiografia (ENM) e os estudos de condução nervosa podem determinar se uma neuropatia é primariamente axonal ou desmielinizante, localizar o déficit neurológico com maior precisão e graduar a gravidade do dano neurológico.

Velocidades de condução reduzidas (menores que 70% do normal) sugerem que a neuropatia é primariamente desmielinizante. Nas neuropatias axonais as amplitudes dos potenciais de ação motora composto e sensitivo estão reduzidas.

A presença de atividade espontânea na ENM, como fibrilações ou ondas agudas positivas, sugerem processo agudo ou ativo. Potenciais de unidades motoras polifásicos e amplos sugerem reinervação parcial do músculo por axônios regenerativos (processo crônico). O recrutamento de unidades motoras está reduzido tanto em neuropatias axonais quanto desmielinizantes.

25.8.1.8 Biópsia de Nervo

De acordo com as recomendações da Academia Americana de Neurologia a biópsia de nervo é aceita como útil na avaliação das seguintes condições:

- Doenças inflamatórias como vasculite, sarcoidose, polirradiculopatia inflamatória desmielinizante;
- Doenças infecciosas como a Hanseníase;
- Doenças infiltrativas como Amiloidose ou neoplasia.

As principais indicações para biópsia de nervo são mononeuropatia múltipla e suspeita de neuropatia vasculítica.

25.8.1.9 Outros exames laboratoriais

Todos os pacientes com suspeita de neuropatia devem realizar dosagem da glicemia, creatinina e hemograma completo. Outros exames como pesquisa de agentes infecciosos e anticorpos específicos, dosagem de vitaminas e toxinas e testes genéticos são solicitados de acordo com as suspeitas diagnósticas.

25.8.2 Neuropatias Periféricas Específicas

25.8.2.1 Neuropatias inflamatórias

25.8.2.1.1 Síndrome de Guillain-Barré (Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda – SGB)

A SGB é uma neuropatia periférica desmielinizante de curso agudo, que em cerca de dois terços do caso é precedida de uma síndrome gripal. A incidência anual estimada é de 1 em cada 100.000 habitantes. É caracterizada clinicamente por fraqueza que se inicia distalmente nos membros e avança rapidamente para afetar a musculatura proximal (“paralisia ascendente”), podendo, na sua forma mais grave, levar a risco de vida por paralisia da musculatura respiratória. A ENM apresenta velocidade de condução nervosa diminuída e o estudo do líquido revela níveis elevados de proteínas. Atualmente o prognóstico melhorou muito devido ao desenvolvimento de medidas de suporte respiratório, monitorização cardíaca e de profilaxia de trombose venosa profunda. Estima-se que a mortalidade esteja em torno de 2-5%. Cerca de 20% dos pacientes permanecem com sequelas a longo prazo.

25.8.2.1.2 Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP)

É a neuropatia inflamatória crônica adquirida mais frequente, caracterizada por polineuropatia sensitivo-motora simétrica que persiste por mais de dois meses. Com frequência evolui durante anos, com episódios de reincidência e remissão. Tipicamente o comprometimento é sensitivo e motor, mas há pacientes que se apresentam com disfunção predominantemente motora ou sensitiva. As remissões clínicas podem ser alcançadas com terapias imunossupressoras. A biópsia do nervo sural apresenta evidências de remielinização e demielinização recorrentes, associadas à proliferação de células de Schwann, que pode levar a formação de “bulbos de cebola”.

25.8.2.1.3 Neuropatia associada à vasculite (Neuropatia vasculítica)

A vasculite é uma inflamação não infecciosa dos vasos sanguíneos que pode levar a lesão dos nervos periféricos. A neuropatia causada por vasculite mais comumente é secundária

dária a uma doença sistêmica, mas em cerca de um terço dos casos se trata de doença que afeta exclusivamente o Sistema Nervoso Periférico (SNP), sem causa subjacente identificável. A doença pode surgir em qualquer idade, mas o pico de incidência é entre a 5ª e 8ª décadas.

As doenças sistêmicas que mais comumente cursam com Neuropatia vasculítica são: Poliarterite nodosa, Síndrome de Churg-Strauss, Poliangeíte microscópica e Vasculite reumatoide (Artrite reumatóide).

O quadro clínico é caracterizado por início abrupto de dor, fraqueza focal ou multifocal e perda de sensibilidade. Nas vasculites sistêmicas a neuropatia é acompanhada de sintomas constitucionais como febre, mal-estar, perda de peso e hipertensão. O padrão de apresentação típico é de uma mononeurite sensitivo-motora múltipla, mas os padrões de mononeurite e polineuropatia periférica também podem ocorrer. A ENM revela padrão de lesão axonal.

O diagnóstico definitivo depende do exame da biópsia de nervo e/ou músculo. A lesão característica é formada por infiltrado inflamatório mononuclear que compromete toda a espessura da parede vascular acompanhado de necrose parietal

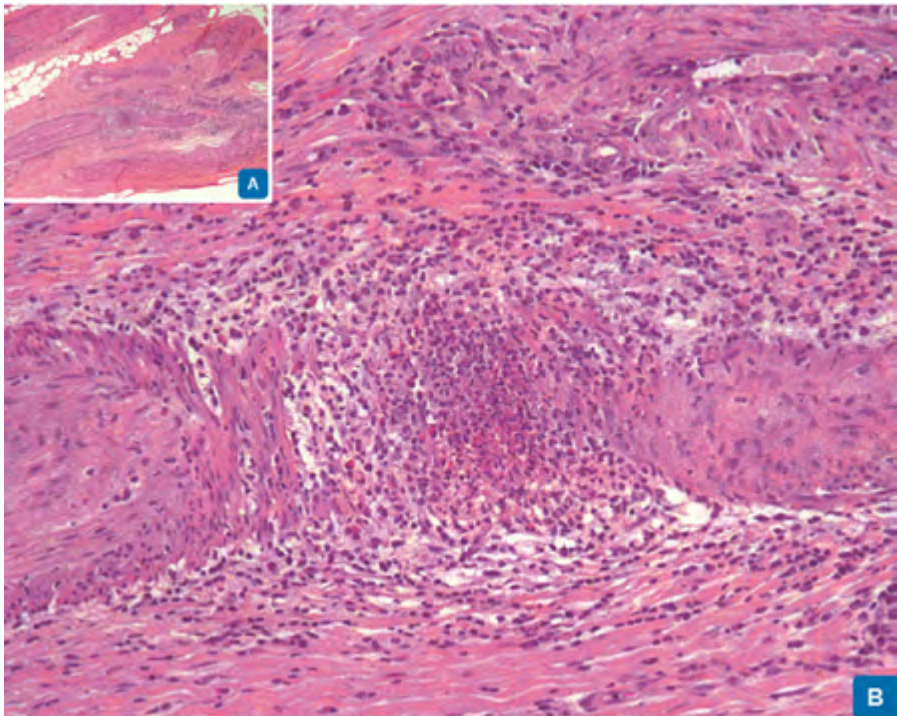


Figura 25.27: Biópsia de nervo sural: A) infiltrado inflamatório comprometendo vaso sanguíneo epineural (HE 25x), B) comprometimento transmural e necrose parietal (HE 100x).

25.8.2.2 Neuropatias infecciosas

25.8.2.2.1 Hanseníase

A Hanseníase é causada pelo *Micobacterium leprae*, um microorganismo obrigatoriamente intracelular. A transmissão parece ser através do trato respiratório superior pela secreção nasal de pacientes com elevada carga bacteriana. Tecidos com temperatura média mais baixa (27oC a 30oC) são mais vulneráveis (pele e troncos nervosos superficiais), pois favorecem a proliferação bacteriana rápida.

O quadro clínico varia de acordo com a resposta imunológica de cada paciente. Há duas formas polares: a *tuberculóide* e a *virchowiana* (ou *lepromatosa*), e três formas intermediárias *borderline tuberculóide*, *borderline intermediária* e *borderline virchowiana*. Os pacientes com hanseníase tuberculóide são capazes de formular uma resposta imune celular que mantém o processo localizado. Pacientes que não conseguem produzir uma resposta inflamatória eficaz desenvolvem a forma virchowiana, com lesões disseminadas na pele e nervos. As formas intermediárias apresentam combinações de características das formas polares.

Apesar dos avanços em Saúde Pública e do uso crescente da terapia com múltiplas drogas, a hanseníase ainda a causa mais comum de neuropatia no mundo, principalmente devido à alta prevalência em regiões tropicais e subtropicais.

25.8.2.3 Apresentação Clínica

O principal sintoma da Hanseníase é a perda de sensibilidade. Na forma tuberculóide inicialmente há perda da sensibilidade térmica e dolorosa e manchas hipocrômicas da pele. Os nervos cutâneos próximos e troncos mistos tendem a ser comprometidos. A função motora e proprioceptiva são afetadas tardiamente, o que torna o paciente suscetível a trauma indolor, ulcerações e alterações tróficas. A intensa resposta inflamatória pode se estender aos nervos, fazendo com que fiquem endurecidos e palpáveis.

A Hanseníase virchowiana é caracterizada por infiltração bacilar simétrica da pele, com predileção para as áreas frias do corpo, como orelhas, ponta do nariz, região malar e dorso das mãos. Podem ser observadas múltiplas lesões cutâneas como pápulas, máculas e ulcerações, ou comprometimento difuso, com aparência de mixedema e aspecto de “boneco de cera”. A perda de sensibilidade segue o mesmo padrão de distribuição. Como a resposta inflamatória é mínima, o comprometimento dos troncos nervosos é tardio, com os nervos ulnar, fibular e ramos superficiais do facial afetados com maior frequência. A doença tem curso lento e insidioso, mas pode haver, de forma espontânea ou como consequência do tratamento, reações agudas caracterizadas por crescimento das lesões cutâneas e de nervos afetados, ou ainda na forma de *eritema nodoso leproso*.

O padrão de lesão na eletroneuromiografia é de mononeurite múltipla, axonal, predominantemente sensitiva.

O tratamento combina a terapia medicamentosa com prevenção e tratamento das deformidades. A OMS recomenda a terapia combinada com dapsona, rifampicina e clofazimina. A duração do tratamento e a combinação de drogas depende da forma da doença e de outras características dos pacientes.

25.8.2.4 Morfologia

Hanseníase virchowiana – as células de Schwann são invadidas pelo *Mycobacterium*

leprae, que prolifera e invade outras células. Há evidência de desmielinização segmentar e remielinização e de perda de axônios mielínicos e amielínicos. Se a infecção avança há fibrose endoneural e espessamento das bainhas perineurais.

Hanseníase tuberculóide – há formação de reação granulomatosa na pele, que se estende para os nervos cutâneos próximos. Há perda de células de Schwann e mielina, com fibrose peri e endoneural.

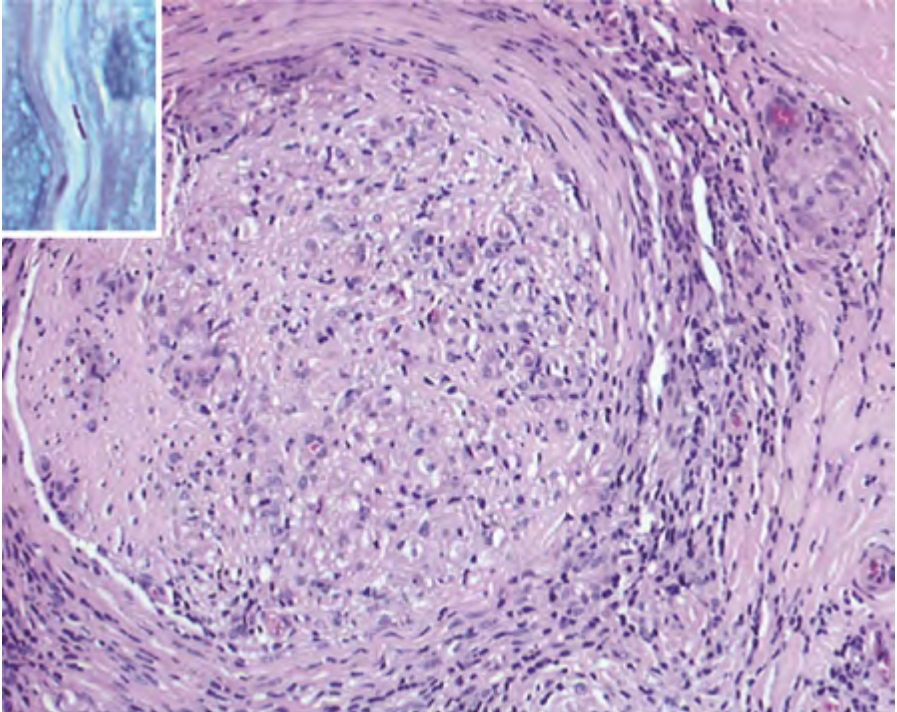


Figura 25.28: Biopsia de nervo sural apresentando infiltrado inflamatório mononuclear com formação de esboço de granuloma (canto superior direito) (HE 100x). Em destaque bacilos álcool-ácido resistentes (Fite-Faraco 1000x).

25.8.2.4 Outras Neuropatias infecciosas

- HIV/AIDS – o SNP pode ser comprometido em todas as fases da infecção pelo HIV. A forma de neuropatia mais comum é uma polineuropatia sensitiva axonal, distal e dolorosa. A infecção precoce pode levar também a doenças inflamatórias que lembram a SGB ou CIDP.
- Vírus varicela-Zoster - é uma das infecções virais mais comuns do SNP. Após a catapora, o vírus permanece latente dentro dos neurônios dos gânglios sensitivos. Muitos anos após a primo-infecção pode haver reativação viral. O vírus viaja pelo nervo até a pele, onde leva a uma erupção cutânea vesiculosa, numa distribuição que segue o dermatomo sensitivo, acompanhada de dor e prurido. Os fatores envolvidos na re-

tivação parecem estar relacionados à depressão da imunidade celular.

- Doença de Lyme - *é uma doença que evolui em três estágios. Os sintomas de comprometimento do SNP aparecem no segundo (neuropatia multifocal periférica e craniana) e terceiro estágio (polineuropatia axonal predominantemente sensitiva).*
- Difteria - A endotoxina diftérica produz uma neuropatia periférica associada a disfunção importante da musculatura bulbar e respiratória, que pode levar a morte ou a incapacidade prolongada.

25.8.2.5 Neuropatias Metabólicas, Hormonais e nutricionais

25.8.2.5.1 Diabetes

O diabetes é a causa mais comum de neuropatia periférica no mundo ocidental. Essa complicação afeta cerca de 50% de pacientes diabéticos em geral e 80% daqueles com mais de 15 anos de evolução. Tanto pacientes com diabetes do tipo 1 quanto tipo 2 são afetados. A polineuropatia diabética pode ser dividida em dois grandes grupos: 1) neuropatias simétricas, sensitiva e/ou autonômica e 2) mononeuropatias ou plexopatias assimétricas. O padrão clínico mais comum é a polineuropatia sensitivomotora ascendente.

Nas neuropatias simétricas, tanto alterações metabólicas quanto vasculares parecem contribuir para agressão das células de Schwann e neurônios. O achado patológico predominante é a neuropatia axonal. As biopsias de nervo apresentam número reduzido de axônios, e sinais tanto de lesão axonal ativa (bainhas de mielina degeneradas) quanto de regeneração (grupamentos regenerativos) podem ser encontrados, além de espessamento da parede das arteríolas endoneurais.

As neuropatias assimétricas parecem ser causadas por oclusão de arteríolas endoneurais, que leva a lesão isquêmica do nervo.

A neuropatia distal simétrica tipicamente se apresenta com sintomas sensitivos simétricos, insidiosos, como dormência, perda da sensibilidade dolorosa, dificuldade de equilíbrio e parestesias ou disestesias. A neuropatia causa considerável morbidade, em particular uma susceptibilidade aumentada a fraturas nos pés e tornozelos e úlceras de pele crônicas que acabam por levar a amputações. Fraqueza em geral é mínima. A regra é progressão proximal lenta dos sintomas sensitivos.

Outras manifestações:

- Disfunção do sistema nervoso autônomo: afeta entre 20-40% dos pacientes. As manifestações são variadas: hipotensão postural, esvaziamento incompleto da bexiga com infecções de repetição e disfunção sexual;
- Neuropatia assimétrica: compromete especialmente os pacientes mais idosos nas formas de mononeuropatia, neuropatia craniana e/ou plexo-radículo-neuropatia. A última é uma desordem aguda dolorosa, que compromete o território de distribuição do plexo braquial ou lombossacral. Frequentemente é monofásica e pode apresentar melhora ao longo de vários meses.

O tratamento visa prevenir e cuidar das lesões traumáticas nos pés para que se evite

a Osteomielite e posterior amputação. As medidas utilizadas visam controle dos níveis glicêmicos e da dor e cuidados com as extremidades.

25.8.2.6 Outras Neuropatias Metabólicas, Hormonais e Nutricionais

- Neuropatia urêmica – em pacientes com insuficiência renal, é uma neuropatia tipicamente distal, simétrica que pode ser assintomática ou cursar com câimbras, disestesias distais e redução dos reflexos tendíneos profundos. Nesses pacientes a lesão axonal é o evento primário.
- Disfunção tireoidiana – hipotireoidismo pode levar a neuropatias compressivas tais como Síndrome do Túnel do Carpo, ou causar uma polineuropatia distal simétrica, predominantemente sensitiva. Em raras situações o hipertireoidismo é associado a uma neuropatia semelhante à síndrome de Guillain-Barré.
- Vitamina B12 (cianocobalamina) – a deficiência leva a uma degeneração subaguda de longos tratos da medula espinhal e dos nervos periféricos.
- Deficiência de vitamina B1 (tiamina), Vitamina B6 (piridoxina), folato, vitamina E, cobre e zinco: todas estão associadas a neuropatia periférica.

25.8.2.7 Neuropatias Tóxicas

Neuropatia periférica pode surgir após a exposição a agentes químicos industriais ou do meio ambiente, toxinas biológicas ou agentes terapêuticos. Causas importantes de lesão tóxica dos nervos periféricos incluem o álcool, metais pesados (chumbo, mercúrio, arsênio e tálio) e solventes orgânicos. As medicações que mais causam lesão nervosa são os agentes quimioterápicos.

25.8.2.8 Neuropatias associadas à Malignidade

- Infiltração direta ou compressão de um nervo por tumor.
- Complicações de quimioterapia, radiação, desnutrição e infecção.
- Neuropatias paraneoplásicas – podem ocorrer a qualquer momento durante a evolução de um paciente, mas com frequência é o sintoma de apresentação e precede a descoberta do tumor. A forma mais comum é a neuronopatia sensitivo-motora, mas um quadro semelhante a a uma polirradiculoneuropatia crônica inflamatória desmielinizante, plexopatia ou neuropatia autonômica também podem acontecer.
- Neuropatias associadas a gamopatias monoclonais – células B neoplásicas, como as do Mieloma múltiplo podem secretar imunoglobulinas monoclonais ou fragmentos de imunoglobulinas (as chamadas para-proteínas) que causam lesão de nervos. Uma apresentação peculiar é a síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações cutâneas), na qual os pacientes frequentemente desenvolvem uma neuropatia desmielinizante associada com depósito de paraproteína entre lamelas não compactadas de mielina. Por fim, excesso de cadeia leve de imunoglobulina pode se depositar na forma de amilóide, que leva a neuropatia por insuficiência vascular ou efeito tóxico direto.

25.8.2.9 Neuropatias causadas por forças físicas

Os nervos periféricos frequentemente são agredidos por trauma ou compressão. Lacerações podem ser resultado de fraturas e de fragmentos pontiagudos de ossos fraturados. Quando se aplica tensão em um membro pode acontecer a avulsão. A neuropatia compressiva ocorre quando um nervo é cronicamente submetido a compressão, como acontece com o nervo mediano dentro do compartimento delimitado pelo ligamento transversal do carpo. As mulheres são acometidas mais comumente que os homens, e o problema frequentemente é bilateral. Essa desordem pode ser observada em associação com uma série de condições como edema, gravidez, artrite inflamatória, hipotireoidismo, amiloidose, acromegalia, diabetes mellitus e movimentação repetitiva do punho. Os sintomas estão relacionados a disfunção do nervo mediano e incluem dormência, parestesias das pontas do polegar e dois primeiros dígitos. Outros nervos suscetíveis à compressão são o nervo ulnar no cotovelo, o nervo peroneal no joelho e o nervo radial no braço superior. Outra forma de neuropatia por compressão leva dor no pé (metatarsalgia), que afeta o nervo interdigital em localização intermetatarsiana. Está associada a uma lesão histológica denominada Neuroma de Morton.

25.8.2.10 Neuropatias Periféricas Hereditárias

As neuropatias hereditárias formam um grupo de doenças heterogêneo, caracterizadas por início insidioso e curso clínico indolente. São doenças relativamente comuns, contabilizando quase 40% das polineuropatias crônicas. Para se chegar ao diagnóstico é fundamental uma boa anamnese que caracterize a presença de sintomas neurológicos de longa duração e história familiar com parentes afetados.

No exame físico deve-se procurar por alterações esqueléticas como dedos dos pés em martelo, pés cavos ou escoliose. Se possível, examinar também parentes do paciente, mesmo sem queixas neurológicas significativas.

As Neuropatias sensitivomotoras hereditárias, também chamadas de doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), são as formas de neuropatias hereditárias mais comuns, afetando até 1 em cada 2500 pessoas. Esse grupo de doenças é classificado de acordo com a sua forma de herança e padrão de lesão:

- **CMT1:** herança autossômica dominante; forma de neuropatia desmielinizante;
- **CMTX** – herança ligada ao X;
- **CMT2** – herança autossômica dominante; predomínio de lesão axonal sobre desmielinização.

25.8.2.11 Neuropatias Sensitivas com ou sem neuropatia autonômica

É um grupo diversificado de doenças caracterizadas por perda de sensibilidade e distúrbios autonômicos variáveis. Perda de sensibilidade dolorosa e de temperatura são os sintomas mais frequentes. A falta de capacidade de sentir dor leva a tendência a lesões traumáticas nas regiões afetadas do corpo. São tipicamente neuropatias axonais.

25.8.2.12 Neuropatia hereditária com paralisia por pressão

Caracteriza-se por mononeuropatias sensitivas e motoras transitórias, que são dispa-

radas por compressão individual de nervos particularmente sujeitos a compressão (p.ex. no túnel do carpo). Os sintomas relacionados a neuropatia costumam se desenvolver ao longo de dias ou semanas, mas em alguns pacientes pode evoluir para uma neuropatia crônica. Bainhas de mielina aumentadas no final dos internodos (chamadas de tomáculas) representam o achado morfológico característico.

Polineuropatias amiloides familiares (FAPs)

As FAPs são neuropatias periféricas hereditárias caracterizadas pela deposição de amilóide dentro do sistema nervoso periférico e em outros tecidos como no vítreo ocular, coração e rins. A maior parte dos casos é causada por mutação somática no gene da proteína plasmática transtiretina.

Na forma clínica mais comum a neuropatia se inicia na 3ª ou 4ª década, com perda da sensibilidade térmica e dolorosa nos membros inferiores, frequentemente acompanhada de dor e parestesias. Disfunções autonômicas associadas incluem impotência, hipotensão postural, disfunção da bexiga, anidrose e sintomas gastrointestinais. A eletroneuromiografia revela neuropatia axonal distal que afeta inicialmente e de forma mais proeminente as fibras sensitivas do que as motoras.

Não há tratamento específico, são feitas apenas medidas de suporte para os sintomas neurológicos e disfunção de outros órgãos que podem ser comprometidos, como o coração e os rins. É uma doença lentamente progressiva. Pacientes não tratados em geral vem a falecer entre 10 a 15 anos após o início dos sintomas.

A característica morfológica desse tipo de doença são depósitos de amilóide nos nervos periféricos, identificado pela coloração Vermelho-Congo, como material amorfo de cor avermelhada, que assume refringência verde quando examinado com luz polarizada. Os depósitos são vistos no endoneuro ou ao redor da vasa nevorum. À microscopia eletrônica de transmissão é possível identificar fibrilas amiloides não ramificadas, com 10nm.

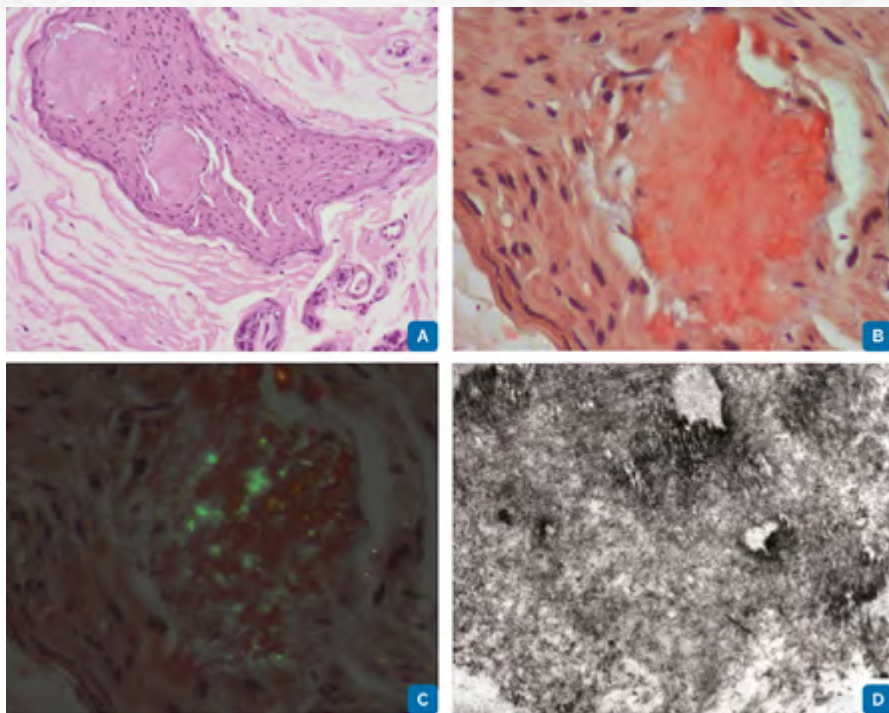


Figura 25.29: Nervo sural apresentando acúmulos de material de aspecto globóide eosinofílico (HE 100x)(A), que se cora de vermelho pelo Vermelho-Congo (200x)(B) e ao exame com luz polarizada assume refringência verde (C). Ao exame ultraestrutural os acúmulos são formados por fibras não ramificadas com cerca de 10nm (10.000x)(D).

25.8.2.13 Neuropatia Periférica que acompanha doenças metabólicas herdadas

Várias doenças metabólicas hereditárias podem se acompanhar de neuropatia periférica, a saber: leucodistrofias como adrenoleucodistrofia, porfiria e doença de Refsum.

25.8.2.14 Diagnóstico

O teste molecular é considerado o “padrão ouro” no diagnóstico das neuropatias hereditárias.

Referências Bibliográficas

1. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 2015 Apr 30;372(18):1734-47
2. Dubowitz V, Sewry CA. *Muscle biopsy: a Practical Approach* 3rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007.
3. England JD, Gronseth GS, Franklin G et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 2009; 39: 106-115.
4. Greenberg SA. Inclusion Body Myositis. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1871-1888.
5. Katirji B. Disorders of Peripheral Nerves. In: Baroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, eds: *Bradley's Neurology in Clinical Practice* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 1791-1866.
6. Katzberg HD, Kassardjian CD. Toxic and Endocrine Myopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1815-1828.
7. Mammen AL. Autoimmune Myopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1852-1870.
8. Midha R, Elmadhoun. Peripheral Nerve Examination, Evaluation and Biopsy. In: Winn HR, ed: *Youmans & Winns Neurological Surgery* 7th ed. Philadelphia: Elsevier. 2017: 1978-1984.
9. Ministério da Saúde. 31 de janeiro de 2017. Disponível em: [Link](#). Acesso em maio de 2018.
10. Nigro V, Savarese M. Genetics basis of limb-girdle muscle dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol.* 2014 May;33(1):1-12.
11. Pytel P, Anthony D. Peripheral Nerves and Skeletal Muscles. In: Kumar V, Abbas A, Aster JC, eds: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases* 9th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2015: 1227-1234.
12. Shy ME. Peripheral Nerves. In: Goldman L & Schaffer AI, eds: *Goldman-Cecil Medicine* 25th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2016: 2527-2537.
13. Tarnopolsky MA. Metabolic Myopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1829-1851.
14. Toscano A, Barca E, Musumeci O. Update on diagnostics of metabolic myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2017 Oct; 30(5): 553-562.