

# POLINEUROPATIA DEVIDA AO ÓXIDO DE ETILENO

REGISTRO DE CASO COM ESTUDO CLÍNICO, ELETROFISIOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO

MARCOS R. G. DE FREITAS \* — OSVALDO J. M. NASCIMENTO \*\*  
LEILA CHIMELLI \*\*\*

**RESUMO** —Os autores referem-se a caso de um jovem que, trabalhando em fábrica de esterilização de artigos médicos e em contato diário com o óxido de etileno, desenvolveu leve polineuropatia sensitivo-motora. Os estudos eletrofisiológicos evidenciaram neuropatia por degeneração axonal. A biópsia do nervo sural mostrou discreta perda de fibras mielínicas e sinais de degeneração e regeneração axonal. Este é o primeiro caso desta afecção descrita em nosso meio.

**Ethylene oxide polyneuropathy: a case report with clinical, electrophysiologic and histopathological studies**

**SUMMARY** ~—7 A man who worked as an operator in a factory of sterilization of heat-sensitive materials has been exposed to ethylene oxide for seven years. He developed a mild sensori-motor polyneuropathy. The electromyography and nerve conduction studies showed an axonal degenerative type of neuropathy. The sural nerve biopsy revealed mild loss of myelinated fibers, some fibers with axonal degeneration, some clusters of regeneration and few rows of myelin ovoids in the teased nerve fiber preparation. This is the first report of ethylene-oxide polyneuropathy in Brazil.

O sistema nervoso periférico (SNP) é um dos setores mais acometidos pela exposição aguda ou crônica a substâncias tóxicas. Estes produtos, usados na lavoura ou na indústria, agridem o SNP cronicamente, sob a forma de polineuropatia do tipo misto, por lesão axonal. O óxido de etileno (OE) é um gás inflamável à temperatura ambiente. É utilizado na produção de substâncias químicas, como fungicida na agricultura e, principalmente, na esterilização química de materiais cirúrgicos sensíveis ao calor. A intoxicação aguda pelo OE manifesta-se por irritação das mucosas e conjuntiva, náuseas, vômitos e edema pulmonar. No sistema nervoso central (SNC) são citados cefaléia, tremores, convulsões, alterações cognitivas e do nível de consciência. A exposição crônica ao OE pode levar a acometimento dos nervos periféricos, provocando polineuropatia mista do tipo axonal 1-5,9. Estudos recentes 6,7,10 têm mostrado alterações em animais de experimentação e em culturas de células.

A observação de paciente, trabalhando por vários anos em contato diário com o OE, que desenvolveu quadro de polineuropatia crônica do tipo misto, com alterações eletroneuromiográficas e histopatológicas do tipo axonal, nos levou ao presente relato.

Disciplinas de Neurologia e Neuropatologia, Departamentos de Medicina Clínica e de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense: \* Professor Adjunto, Chefe do Serviço de Neurologia; \*\* Professor Adjunto de Neurologia; \*\*\* Professor Adjunto de Neuropatologia.

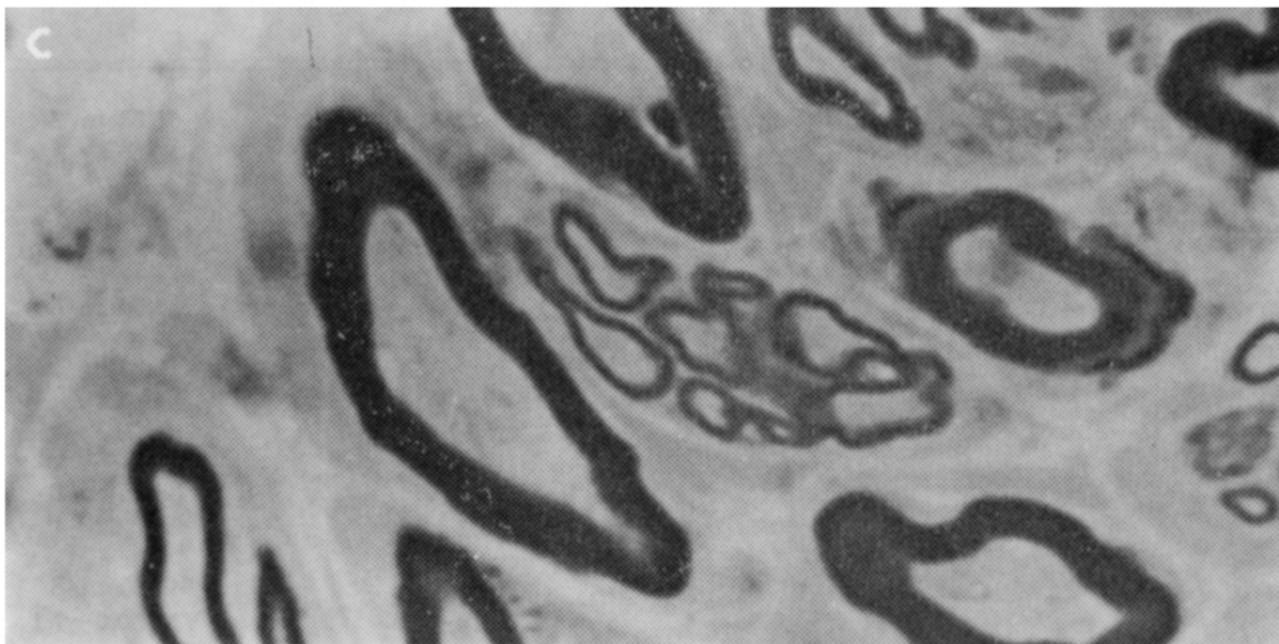
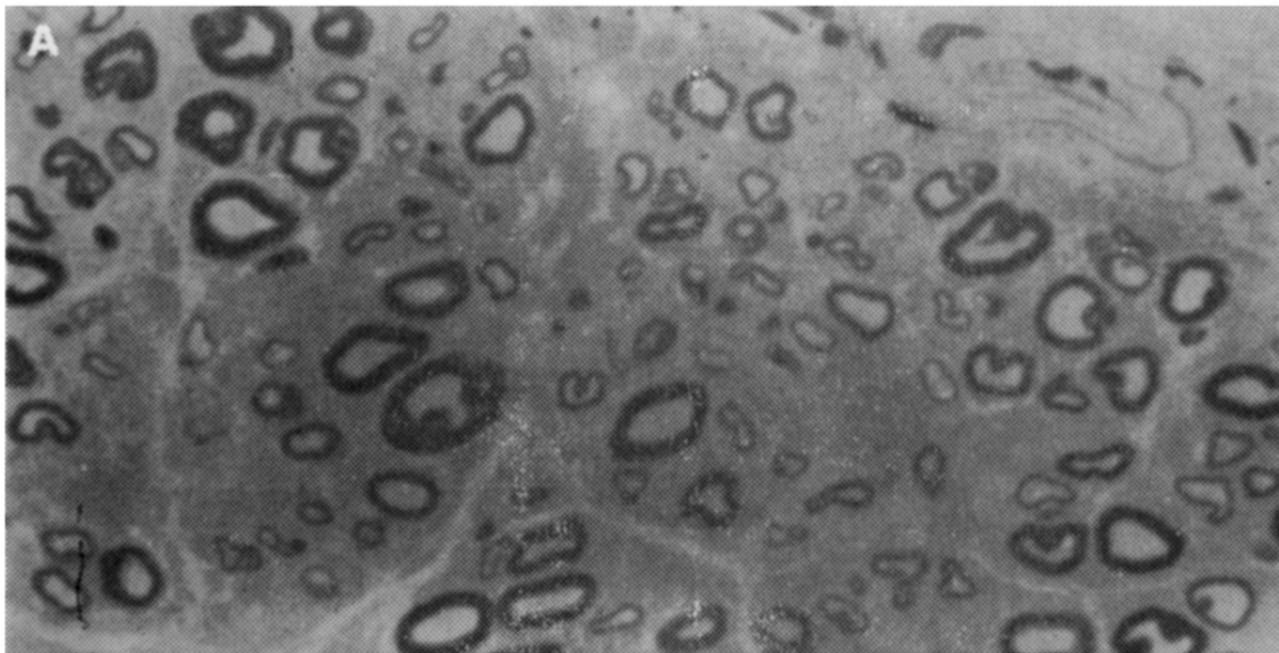
*Dr. Marcos R. G. de Freitas — Departamento de Medicina Clínica, Hospital Universitário Antonio Pedro - Rua Marquês do Paraná 303 - 24030 Niterói RJ - Brasil.*

## OBSERVAÇÃO

CR, matrícula 413750 (HUAP), paciente com 28 anos de idade, do sexo masculino, negro, natural e residente em Niterói, RJ. Observação realizada em julho-1989. Trabalha há 7 anos em sala de esterilização de instrumentos cirúrgicos (esterilização pelo OE), 8 horas por dia, 5 dias por semana. Há 2 anos passou a apresentar parestesias nos pés, ascendendo aos tornozelos. Seis meses após surgiram dificuldade na marcha e câibras nas pernas. Cinco meses antes da consulta, somou-se ao quadro sensação de formigamento nas mãos. Diz também estar havendo queda lenta e progressiva dos cabelos. Nega alcoolismo, diabetes, uso de medicamentos e exposição a outras substâncias tóxicas. Refere que um de seus companheiros de trabalho vem apresentando quadro semelhante. O exame físico foi normal. O exame neurológico revelou diminuição da força de extensão dos pés e dedos dos pés (4/5). Reflexos profundos abolidos, exceto os tricipitais. Diminuição das sensibilidades tátil, térmica, dolorosa e vibratória nas mãos e do terço distal das pernas para baixo. O restante do exame neurológico foi normal. Exames complementares — Sangue: hemograma, curva glicêmica, uréia, creatinina, sódio, potássio, eletroforese de proteínas, provas de função hepática normais; reações para lues negativas. Exame do líquido cefalorraqueano normal. Eletro-neuromiografia (Tabela 1): Nervos surais inexcitáveis; nervo cubital com latência distal motora prolongada e velocidade de condução motora discretamente diminuída; nervo fibular com latência distal motora prolongada e velocidade de condução motora diminuída; nervo tibial com velocidade de condução motora no limite inferior da normalidade. Eletromiografia nos músculos tibial anterior, gastrocnêmico e extensor dos dedos — em repouso, presença de fibrilações e ondas positivas; em contração, padrão de interferência incompleto. Conclusão: EMG do tipo axonal. Biópsia do nervo sural — Parte do nervo foi fixado em formol para inclusão em parafina e o restante em glutaraldeído a 2,5% e processado para inclusão em Araldite e dissociação de fibras. Os cortes de parafina corados pela hematoxilina e eosina mostram fascículos neurais preservados e vasos epi e endoneurais sem alterações. Os cortes semifinos corados pelo azul de toluidina evidenciaram discreta perda de fibras mielínicas de grande e pequeno calibre (Fig. 1A), notando-se presença de raros axônios com sinais de degeneração (Fig. 1B) confirmada nas fibras dissociadas. O exame ao microscópio eletrônico mostrou que as fibras mielínicas e amielínicas presentes estavam preservadas. As poucas fibras degeneradas observadas nos cortes semifinos não foram detectadas nos cortes ultra-finos. Foram também observados grupos de fibras em regeneração (Fig. 1C). Tal achado indica uma neuropatia axonal crônica em grau discreto. Evolução — O paciente foi afastado de suas funções e, 6 meses após, estava assintomático apesar de encontrar-se o exame neurológico semelhante ao anterior.

Nervo	Latência distal	Amplitude do potencial de ação	Velocidade de condução
Mediano motor	3 mS VN $-3,7 \pm 0,3$	6 mV VN $7 \pm 3$	61,53 m/S VN $58,6 \pm 3,8$
Mediano sensitivo	3,4 mS VN $3,2 \pm 0,2$	50 $\mu$ V VN $38,5 \pm 15,6$	
Cubital motor	3,8 mS VN $3,2 \pm 0,5$	6 mV VN $5,7 \pm 2$	54,54 m/S VN $59,4 \pm 5,3$
Cubital sensitivo	4 mS VN $3,2 \pm 0,25$	20 $\mu$ V VN $35 \pm 14,7$	
Fibular	6,1 mS VN $4,3 \pm 0,6$	3,5 mV VN $5,1 \pm 2,3$	38,75 m/S VN $52 \pm 4$
Tibial	5,3 mS VN $4,8 \pm 0,8$	9 mV VN $5,8 \pm 1,9$	42,85 m/S VN $50,9 \pm 7,1$
Sural	0 VN $3,5 \pm 0,25$	0 VN $23,7 \pm 3,8$	

Tabela 1 — Caso CR. Eletro-neuromiografia (VN, valores normais).



**Fig. 1** — *Caso CR. Em A, corte semifino mostrando discreta perda de fibras mielínicas de grande e pequeno calibre; azul de toluidina neg 40X. Em B, corte semifino mostrando fibra mielínica de grande calibre com degeneração axonal; azul de toluidina neg 100X. Em C, corte semifino mostrando grupamento de fibras mielínicas em regeneração; azul de toluidina neg 100X.*

## COMENTARIOS

Trata-se, assim, de paciente que apresentou polineuropatia do tipo misto, de discreta intensidade. A neuropatia foi do tipo axonal, como demonstrado pela eletro-neuromiografia e pela biópsia nervosa. A etiologia foi a exposição crônica ao OE, durante 7 anos, com 8 horas diárias, 5 dias por semana. A polineuropatia provocada pelo OE preenche os critérios estabelecidos por Schaunburg e Spencer». Para atribuir o acometimento do SNP à uma substância tóxica deve haver: (1) quadro clínico característico; (2) exposição definida ao tóxico e relacionada à dose; (3) reprodução do quadro em animais de experiência. Gross e col.<sup>4</sup>, em 1979, foram os primeiros a descrever quadro de polineuropatia provocado pela exposição ao OE. Referiram-se a 4 pessoas que trabalharam por 2 meses em uma sala de esterilização, onde o aparelho havia sofrido vazamento do gás. Dos 4 pacientes, 1 apresentou manifestações ligadas ao acometimento do SNC: cefaléia, sonolência e crises convulsivas. Os outros 3 desenvolveram polineuropatia do tipo axonal evidenciada por estudo eletroneuromiográfico. Finelli e col.<sup>3</sup>, em 1983, referiram-se a 3 pessoas, também trabalhadores em indústrias de esterilização, que tinham contato diário com o OE e que, após alguns meses de exposição ao gás, apresentaram também polineuropatia. Todos recuperaram-se meses após terem sido afastados da sala de esterilização. No mesmo ano, Kusuhara e col.<sup>5</sup> descreveram mais 2 pacientes empregados em fábrica de produção de material médico, em contato direto com OE cerca de 8 horas por dia. A polineuropatia apresentada pelos 2 enfermos era semelhante à descrita anteriormente e as biópsias dos nervos surais mostravam imagens de degeneração axonal. Schröder e col.<sup>9</sup> fizeram minuciosos estudos eletrofisiológicos e histopatológicos do nervo sural em seu paciente de 23 anos, também trabalhador em fábrica de esterilização de comida e material médico, durante 5 meses. Trabalhava 2 a 3 horas por dia, exposto a altas concentrações do OE. Além da polineuropatia apresentou também fraqueza nos músculos da face. Um ano após ter cessado a exposição, encontrava-se assintomático. O paciente referido por Crystal e col.<sup>1</sup>, associado à polineuropatia do tipo axonal, apresentou também alterações cognitivas e cefaléia, que melhoraram quando afastou-se do contato com o OE. Estrin e col.<sup>2</sup> compararam 8 trabalhadores de uma fábrica de esterilização que usava o OE a outros 8 indivíduos da mesma fábrica, porém trabalhando em locais aonde não estavam expostos ao gás. Foram submetidos a exames clínicos, a testes psicométricos, EEG com análise espectral, potenciais evocados e medidas seriadas das velocidades de condução nervosa. Naqueles expostos ao gás, além de alterações cognitivas, havia também redução da velocidade de condução do nervo sural.

Os níveis do OE no local de trabalho de nosso paciente não foram medidos, porém ele trabalhava em contato com o gás 8 horas diárias, por cerca de 7 anos. De acordo com Finelli e col.<sup>3</sup>, nos Estados Unidos a exposição máxima ao OE tolerada é de 50ppm, durante 8 horas de trabalho diário. Segundo esses autores, concentrações acima de 75ppm já são consideradas nocivas ao organismo. Estrin e col.<sup>2</sup> calculam em 75 mil o número de trabalhadores nesse país expostos ao OE. Nos pacientes descritos por Gross e col.<sup>\*</sup>, o vazamento do aparelho de esterilização por alguns meses produziu concentração do OE acima de 700ppm. Segundo Finelli e col.<sup>3</sup>, as manifestações neurológicas tóxicas pelo OE geralmente ocorrem por escapamento do gás ou por ventilação inadequada nas salas de esterilização.

Os achados eletroneuromiográficos, verificados em quase todos os pacientes descritos com intoxicação pelo OE, revelaram diminuição moderada das velocidades de condução nervosa sensitiva e motora, aumento discreto das latências distais e redução das amplitudes dos potenciais de ação. A eletromiografia realizada mostrou potenciais de denervação nos músculos distais dos membros inferiores. Tais achados caracterizam acometimento axonal primário. Nosso paciente exibiu alterações semelhantes: os nervos surais eram inexcitáveis, havia redução discreta das velocidades de condução de alguns nervos, assim como aumento das latências distais e queda de amplitude dos potenciais de ações. A EMG também mostrou desnervação na musculatura distal dos membros inferiores.

Morfologicamente, o nervo mostrou alterações compatíveis a uma neuropatia axonal, confirmando observações anteriores seja em biópsias **5,9** ou em material experimental, como demonstrado por Ohnishi e col.**6.7** em ratos. Não identificamos as alterações ultraestruturais descritas por ShrOeder e col.**9**, que consistiam de desintegração vesicular paranodal de lamelas mielínicas individuais e cisternas com hemidesmosomas introvertidas em fibroblastos endoneurais. No entanto, tais achados foram considerados por esses autores como inespecíficos.

Não se conhece o mecanismo íntimo de agressão do nervo periférico pelo OE **8**. Para Finelli e col.<sup>3</sup>, o gás agiria no corpo da célula nervosa ou no transporte axonal. Segundo Windebank e Blexrud **10** o etileno-glicol resultante do metabolismo do OE seria o responsável pelo acometimento do SNP, interferindo no fluxo axonal. Os estudos experimentais de Ohnishi e col.**6,7**, expondo ratos Wistar ao contato contínuo com o OE, demonstraram degeneração axonal nos nervos fibulares e surais, assim como nos cordões posteriores da medula, mostrando assim axonopatia distal periférica e central. Concluem os autores da necessidade de realização de potenciais evocados sômato-sensitivos em indivíduos expostos ao OE, para verificar a degeneração axonal de fibras mielínicas nas vias proprioceptivas medulares. Em estudos recentes, Windebank e Blexrud **10** sugerem que as polineuropatias que ocorrem em pacientes urêmicos, hemodialisados cronicamente, seriam devidas ao OE. As membranas dos hemodialisadores na maioria das vezes são esterilizadas pelo OE, que ficaria retido nessas membranas. Fizeram esses autores estudos em cultura de células de gânglios dorsais em que juntaram fator de crescimento de nervos. Estas células foram colocadas em contato com membranas de hemodiálise. Usaram **2** tipos de membranas: umas esterilizadas pelo OE e outras por raios gama. Nas células expostas às membranas com OE houve degeneração axonal nas fibras em crescimento, não acontecendo o mesmo nas outras, em contato com as membranas esterilizadas pelos raios gama. Parece, assim, que as polineuropatias provocadas pelo OE seriam mais frequentes que as relatadas na literatura.

#### REFERÊNCIAS

1. Crystal HA, Schaumburg HH, Grober E, Fuld PA, Lipton RB. Cognitive impairment and sensory loss associated with chronic low-level ethylene oxide exposure. *Neurology* 1988, 38:567-569.
2. Estrin WJ, Cavalieri SA, Wald P, Beck CE, Jones JR, Cone JE. Evidence of neurologic dysfunction related to long-term ethylene oxide exposure. *Arch Neurol* 1987, 44 : 1283-1286.
3. Finelli PF, Morgan TF, Yaar I, Granger CV. Ethylene oxide-induced polyneuropathy. *Arch Neurol* 1983, 40:419-421.
4. Gross JA, Haas ML, Swift TR. Ethylene oxide neurotoxicity: report of four cases and review of the literature. *Neurology* 1979, 29 : 978-983.
5. Kusuhara S, Kanazawa I, Nakanishi T, Egashira T. Ethylene oxide polyneuropathy. *Neurology* 1983, 33 : 377-380.
6. Ohnishi A, Inoue N, Yamamoto T, Murai Y, Hori H, Tanaka I, Koga M, Akiyama T. Ethylene neuropathy in rats: exposure to 250 ppm. *J Neurol Sci* 1986, 74:215-221.
7. Ohnishi A, Yamamoto T, Murai Y, Hayashid Y, Hori H, Tanaka I. Ethylene oxide causes central- peripheral neuropathy in rats. *Arch Env Health* 1988, 43 : 353-356.
8. Schaumburg HH, Spencer PS. Human toxic neuropathy due to industrial agents. In Dick PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (eds): *Peripheral Neuropathy*. Ed 2. Philadelphia: Saunders, 1984, p 2115-2132.
9. Schröder JM, Hoheneck M, Deist H. Ethylene oxide polyneuropathy: clinical follow-up study with morphometric and electron microscopic findings in a sural nerve biopsy. *J Neurol* 1985, 232 : 83-90.
10. Windebank AJ, Blexrud MD. Residual ethylene oxide in hollow fiber hemodialysis units is neurotoxic in vitro. *Ann Neurol* 1989, 26 : 63-68.