

# POLIRRADICULONEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATÓRIA CRÔNICA

## ESTUDO DE 18 PACIENTES

LEANDRO C. CALIA\*, ACARY S. B. OLIVEIRA\*\*, ALBERTO ALAIN GABBAI\*\*\*

**RESUMO** - Neste estudo prospectivo, analisamos as características clínicas, evolução e resposta terapêutica de 18 pacientes com a forma idiopática de polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, que foram acompanhados por período que variou de 4 a 127 meses. O sexo masculino predominou sobre o feminino (1,25:1) e a idade de início dos sintomas variou de 6 a 85 anos. Observamos a preponderância da forma de evolução progressiva (61,1%) sobre a forma recidivante (38,9%), bem como a baixa ocorrência de fatores predisponentes (16,7%). Todos os pacientes apresentavam comprometimento sensitivo e motor, associado a hipo ou arreflexia, enquanto apenas três (16,7%) apresentavam comprometimento de nervos cranianos. No exame do líquido, as taxas de proteínas estavam elevadas em 88,9% dos pacientes, com média de 203,4 mg/dl. A eletroneuromiografia mostrou alterações desmielinizantes em todos os pacientes, associadas a alterações axonais em 94,4% deles. Em todos os sete pacientes submetidos a biópsia de nervo sural encontramos alterações compatíveis com desmielinização/remielinização. A análise com imunofluorescência, realizada em três pacientes foi normal em um e evidenciou depósito de anticorpos anti-CD3 em dois e anti-HLA-Dr em um. Optamos pela prednisona como tratamento inicial em todos os pacientes, sendo mantida posteriormente em doses reduzidas e em dias alternados em 72,2% deles. Dois pacientes (11,1%) estão assintomáticos mesmo após retirada total da medicação e introduzimos azatioprina, associada ou não ao corticóide, nos quatro pacientes com má resposta à prednisona. Até a última avaliação, 16 pacientes (88,9%) evoluíram com melhora funcional.

**PALAVRAS-CHAVE:** polirradiculoneuropatia crônica, tratamento.

### Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: study of 18 patients

**ABSTRACT** - This is a prospective study that describes 18 patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), idiopathic type. The patients have been followed for a period of 4 to 127 months. We evaluated the clinical characteristics, the evolution, and therapeutic response. Male patients outnumbered female patients in a proportion of 1.25:1. Symptoms first appeared at an age ranging from 6 to 85. Most of the patients denied the occurrence of preceding events and a progressive evolution prevailed over relapsing evolution. All patients had both motor and sensory dysfunction associated with loss of tendon reflexes, and only three patients (16.7%) had cranial nerve involvement. The cerebrospinal fluid protein levels were increased in 88.9% of the patients and mean level was 203.4 mg/dl. Electrophysiological studies revealed demyelination in all patients and axonal damage in 94.4%. Preponderant characteristics in the sural nerve biopsy of seven patients showed demyelination and remyelination, and changes indicative of axonal damage were often present. The anti-HLA Dr antibodies were found in the sural nerve of one patient and anti-CD3 antibodies in the sural nerve of two. All patients were first treated with prednisone. The drug was maintained in reduced doses and given in alternate days to 72.2% of the patients with success. Two patients (11.1%) are asymptomatic even after the withdrawal of all medication. We administered azathioprine, associated or not with corticoid, to the four patients who had not had a satisfactory response to the prednisone treatment. By the time of the last evaluation 16 patients (88.9%) had functional improvement.

**KEY WORDS:** polyradiculoneuropathy, chronic, treatment.

\*Mestre em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM); \*\*Doutor em Neurologia, UNIFESP-EPM; \*\*\*Livre Docente em Neurologia, UNIFESP-EPM. Aceite: 18-julho-1997.

Dr. Leandro Cortoni Calia - Disciplina de Neurologia, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP - Rua Botucatu 762 - 04023-900 São Paulo SP - Brasil.

A polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) é doença de início insidioso e evolução prolongada, que usualmente acarreta incapacidade física e repercute nas atividades diárias e profissionais dos pacientes<sup>16</sup>. O reconhecimento dessa entidade tem sua importância por representar aproximadamente 21% de todas as neuropatias periféricas de etiologia indefinida<sup>15</sup> e por se tratar de neuropatia com etiopatogenia imunomediada, responsiva a tratamento imunossupressor<sup>5,22</sup>. A maioria dos pacientes com PDIC apresenta associação de fraqueza muscular, hipo ou arreflexia e alterações sensitivas<sup>3</sup>, embora tanto as características clínicas quanto as laboratoriais possam ser bastante heterogêneas<sup>11,22</sup>. A investigação laboratorial deve ser ampla tanto para detectar neuropatias periféricas de outras etiologias, quanto para o diagnóstico diferencial entre as formas idiopáticas e de doenças associadas à PDIC<sup>2,11</sup>. O exame do Líquor (LCR), a eletroneuromiografia e a biopsia de nervo sural são fundamentais na caracterização da PDIC e são parte integrante dos critérios laboratoriais dessa entidade, como descrito por diversos autores<sup>3,4,13,19</sup>. Apesar do efeito benéfico do corticosteróide no tratamento da PDIC já ser conhecido desde o relato de Austin<sup>1</sup>, em 1958, alguns autores têm relatado o sucesso da utilização da plasmáfereze e da imunoglobulina endovenosa<sup>2,12,20,27,30</sup>, até mesmo como primeira opção no tratamento da PDIC<sup>16</sup>. A evolução e o prognóstico dos pacientes com PDIC variam bastante. Há relatos tanto de remissão espontânea<sup>2</sup>, quanto de óbito pela doença<sup>20</sup>, em taxas que variam de 5 a 11% dos casos. Em geral, há boa resposta aos tratamentos imunossupressores empregados<sup>1-3,16,19,22,23</sup>.

O objetivo deste estudo prospectivo é expor as características clínicas, a evolução e a resposta terapêutica de 18 pacientes com PDIC, forma idiopática. Apresentamos também os achados histopatológicos encontrados nas biopsias de nervo sural de 7 pacientes, bem como as análises com imunofluorescência de 3 destas amostras.

## MATERIAL E MÉTODOS

Os critérios diagnósticos da PDIC idiopática se basearam naqueles utilizados por Hirata<sup>19</sup>, excluindo-se o item que referia a dissociação proteíno-citológica no LCR como critério laboratorial e o item referente a associação com doenças do sistema nervoso central como critério de exclusão.

### *I. Critérios de inclusão*

*I. 1. Critérios clínicos:* alteração progressiva ou recidivante, motora e sensitiva, em mais de um membro, decorrente de lesão nos nervos periféricos, com fase de instalação superior a dois meses; hipo ou arreflexia tendínea.

*I. 2 Critérios laboratoriais:* alterações predominantemente desmielinizantes na eletroneuromiografia; biopsia de nervo mostrando desmielinização e remielinização.

*II. Critérios de exclusão:* polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda; neuropatias desmielinizantes hereditárias; neuropatias metabólicas; neuropatias associadas a vasculites; neuropatias paraneoplásicas; neuropatias associadas a paraproteinemias; polirradiculoneuropatia associada a infecção pelo HIV; neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução; neuropatias tóxicas; neuropatias associadas ao abuso de álcool; neuropatias carenciais; neuropatias associadas a outras doenças; eletroneuromiografia evidenciando miopatia, alteração da junção neuromuscular, mononeuropatia múltipla e doença do neurônio motor inferior; número de células maior que 10/mm<sup>3</sup> no LCR; exames laboratoriais séricos e de urina para exclusão de PDIC associada a outras doenças.

A forma de evolução dos pacientes foi definida como progressiva quando houve piora contínua dos sinais e sintomas por pelo menos dois meses e como recidivante quando ocorreram dois ou mais episódios de piora dos sinais e sintomas, com instalação superior a dois meses, seguidos de recuperação total ou parcial entre esses episódios. A piora clínica associada à retirada ou redução dos medicamentos não foi considerada como recidiva. O grau do comprometimento funcional dos pacientes foi estabelecido segundo a escala de Winer et al. 1988: Grau 0, normal; Grau 1, sinais e sintomas discretos; Grau 2, caminha 5 metros sem auxílio, mas não realiza trabalho físico; Grau 3, caminha 5 metros apenas com auxílio; Grau 4, restrito à cadeira de rodas ou ao leito; Grau 5, necessita de assistência respiratória; Grau 6, óbito.

Os exames laboratoriais realizados no sentido de afastar a possibilidade de doenças associadas a neuropatias periféricas e que se mostraram sempre negativos foram: hemograma, velocidade de hemossedimentação, glicemia de jejum, dosagens de sódio, potássio, uréia e creatinina, enzimas hepáticas, bilirrubinas totais e frações, hormônios

tireoidiano e tireoestimulante, dosagem de cálcio e fósforo, eletroforese de proteínas, dosagem de imunoglobulinas A, G e M, crioglobulinas, perfil de anticorpos antinucleares, perfil de complemento, fator reumatóide, sorologias para pesquisa de HIV, mononucleose, citomegalovírus, toxoplasmose e hepatites A e B, raios-X de tórax, ultrassom de abdome e pelve. Os títulos de anticorpos anti-GM1, anti-sulfatídeo e anti-MAG foram pesquisados no soro dos Pacientes 4, 7 e 15, no laboratório do Dr. Norman Latov (Presbyterian Hospital, Columbia University, New York, EUA) enquanto os títulos de anti-GM1 e anti-sulfatídeo no soro dos Pacientes 10, 14 e 16 foram pesquisados no laboratório SCRIPPS (San Diego, Califórnia, EUA).

Todos os pacientes foram submetidos ao exame do LCR e ao exame eletroneuromiográfico: em nosso serviço (9 casos), ou em outros serviços capacitados (9 casos).

As biópsias do nervo sural foram realizadas em sete pacientes. Em nenhum caso optamos por realizar biópsia fascicular. O material obtido era dividido em três fragmentos, sendo aquele mais distal fixado em formol a 10% e enviado para a inclusão em parafina e posterior coloração pela hematoxilina e eosina. O fragmento proximal era destinado ao estudo em cortes semifinos, enquanto o terceiro fragmento era congelado em nitrogênio líquido.

Os pacientes foram tratados, inicialmente, com prednisona na dose de 1 mg/kg de peso ao dia, com redução lenta e progressiva, de acordo com a possibilidade de cada caso. Quando possível, a droga foi retirada totalmente ou mantida em doses baixas, em dias alternados. Os pacientes que não responderam adequadamente ao corticosteroídeo, ou não puderam fazer uso do medicamento por efeitos adversos, fizeram uso de azatioprina, associada ou isoladamente, em doses variando de 100 a 150 mg/dia. Em um único paciente foi utilizada ciclofosfamida na dose de 150 mg/dia e também realizada plasmáfereze. Durante o acompanhamento dos nossos pacientes, caracterizamos a resposta clínica ao tratamento, de acordo com a escala de Winer et al.<sup>29</sup>, da seguinte forma: 1) Melhora acentuada: diminuição de pelo menos dois graus; 2) Melhora moderada: diminuição de um grau; 3) Melhora discreta: sinais de recuperação clínica, com melhora da força muscular e da sensibilidade, insuficientes para alterar a gradação; 4) inalterado: estabilização do quadro clínico; 5) piora: progressão dos sinais e sintomas, de forma recidivante ou lentamente progressiva.

## RESULTADOS

Os 18 pacientes com PDIC idiopática, listados na Tabela 1, foram acompanhados por período que variou de 4 a 127 meses, com média de 50,5 meses e desvio padrão 34,79. A idade na primeira avaliação variou de 6 a 85 anos, sendo a média de 33,7 anos, a mediana de 33,5 anos, com desvio padrão de 18,54. O sexo masculino, 10 pacientes (55,5%) predominou sobre o feminino, 8 pacientes (44,5%), numa proporção de 1,25:1. A raça branca, 17 pacientes (94,4%), predominou sobre a negra, 1 paciente (5,6%). A duração dos sintomas, antes da primeira avaliação clínica, variou de 2 a 156 meses, sendo a média de 19,4 meses e desvio padrão de 35,06.

A maioria dos pacientes, 15 (83,3%), negou a ocorrência de fatores predisponentes, enquanto 3 (16,7%) referiram infecção de vias aéreas superiores antecedendo o início dos sintomas em até trinta dias.

A forma clínica dita *progressiva* foi a manifestação em 11 pacientes (61,1%), enquanto a forma *recidivante* em 7 (38,9%) (Tabela 1). As recidivas consistiram de piora dos sintomas e sinais com instalação superior a 2 meses e com aumento de pelo menos um grau na escala de comprometimento funcional e se repetiram em cada paciente de 2 a 4 vezes (Tabela 1). O Paciente 11 foi o único que apresentou recidivas após o início do tratamento. Os Pacientes 9, 10, 13 e 16 apresentaram episódios de nítida piora dos sinais e sintomas associados a redução total ou parcial do corticosteroídeo, o que não consideramos como recidiva.

Quanto aos graus de comprometimento funcional na primeira avaliação, 8 pacientes (44,4%) encontravam-se restritos ao leito ou à cadeira de rodas (grau 4), 5 (27,8%) deambulavam cinco metros apenas com auxílio (grau 3), 4 (22,2%) não necessitavam de auxílio para deambular cinco metros mas estavam incapacitados para trabalhos físicos (grau 2), enquanto apenas um paciente (5,6%) iniciou o tratamento com sinais e sintomas discretos (grau 1).

A fraqueza muscular detectada em todos os pacientes é apresentada na Tabela 2. Os reflexos tendêneos estavam abolidos ou hipotativos em todos os pacientes. As alterações da sensibilidade estão relacionadas na Tabela 3.

Detectamos diplopia em um paciente, disфонia em outro e paralisia facial periférica em um terceiro. Hipotrofia muscular, com predomínio distal, foi detectada em 13 pacientes (72,2%). A

Tabela 1. Idade de início dos sintomas, sexo, forma clínica, número de recidivas, grau funcional (segundo Winer et al<sup>29</sup>), na primeira e última avaliações.

Paciente	Idade de início dos sintomas (anos)	Sexo	Forma clínica	Número de recidivas	Grau funcional	
					primeira avaliação	última avaliação
1	21	F	P	-	3	0
2	9	F	R	4	4	1
3	17	F	R	4	3	1
4	10	M	R	2	2	1
5	49	F	R	2	3	0
6	15	F	P	-	3	1
7	6	M	P	-	2	4
8	45	M	P	-	3	1
9	20	M	P	-	2	1
10	26	M	P	-	4	1
11	39	M	R	3	1	2
12	50	M	R	2	4	2
13	29	F	P	-	4	2
14	42	M	P	-	4	1
15	39	M	R	2	4	2
16	42	M	P	-	4	0
17	34	F	P	-	2	1
18	85	F	P	-	4	0

F, feminino; M, masculino; P, progressiva; R, recidivante.

palpação de nervos periféricos evidenciou espessamento dos nervos ulnares no Paciente 8 e espessamento dos nervos fibulares no Paciente 10. Tremor postural e de ação, fino, foi detectado em extremidades, principalmente em membros superiores, em 8 pacientes (44,5%). Três pacientes (16,7%) apresentaram fasciculações musculares nos membros, mas nenhum manifestou fasciculações na língua. Cãibras foram sintomas frequentes, ocorrendo em 10 pacientes (55,5%). Ataxia proprioceptiva foi observada em dois pacientes (11,1%).

Nos exames do LCR o número de células variou de 0 a 9 por mm<sup>3</sup>, com média de 2,7/mm<sup>3</sup> e desvio padrão 2,25. A taxa de proteínas totais variou de 12 a 650 mg/dl, com média de 203,4 mg/dl e desvio padrão de 175,31. Nos Pacientes 6 e 13, as concentrações de proteínas totais estavam normais. A eletroforese de proteínas foi realizada em 9 pacientes, tendo a gamaglobulina média de 11,4% e desvio padrão de 4,23.

A eletroneuromiografia evidenciou padrão compatível com polineuropatia periférica sensitiva e motora de caráter desmielinizante, puro no Paciente 5, enquanto todos os outros apresentavam sinais eletrofisiológicos de degeneração axonal (fibrilações, fasciculações e ondas positivas) associada.

Achado comuns a todas as biópsias Tabela 4, indicando processo crônico de desmielinização e remielinização, foram as formações em bulbo de cebola, proliferações das células de Schwann com disposição lamelar concêntrica. Foram observadas em torno de uma fibra mielinizada ou de fibras desmielinizadas (Fig 1). Outra alteração que indica processo desmielinizante, encontrada em 6 dos nossos casos, foi o adelgaçamento da bainha de mielina em relação ao calibre do axônio. As alterações axonais (diminuição no número de fibras, ovóides de mielina e brotamentos axonais) foram detectadas em todas as amostras, exceto na biópsia do Paciente 10. Foram observadas a proliferação do tecido conjuntivo com espessamento do perineuro, focal ou não, em 5 biópsias e a presença de infiltrado inflamatório ao redor dos vasos do endoneuro e epineuro nas biópsias de nervo sural dos Pacientes 2 e 15. Não foi observado aumento de tecido conjuntivo no endoneuro no nosso material. A análise com

Tabela 2. Força muscular: predomínio do acometimento

Fraqueza	Paciente Nº	Total	(%)
<b>Proporcional</b>			
MMSS/MMII	4,5,8	3	16,7
<b>Predominante</b>			
MMSS	1,6,9,10	4	22,2
MMII	2,3,7,11,12,13,14,15,16,17,18	11	61,1
<b>Proporcional</b>			
Prox./Dist.	5,8	2	11,1
<b>Predominante</b>			
Prox.	7,10	2	11,1
Dist.	1,2,3,4,6,9,11,12,13,14,15,16,17,18	14	77,8
<b>Predominante</b>			
Prox. e MMSS	10	1	5,6
Dist. e MMSS	1,6,9	3	16,7
Prox. e MMII	7	1	5,6
Dist. e MMII	2,3,11,12,13,14,15,16,17,18	10	55,6

MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores; Prox., proximal; Dist., distal.

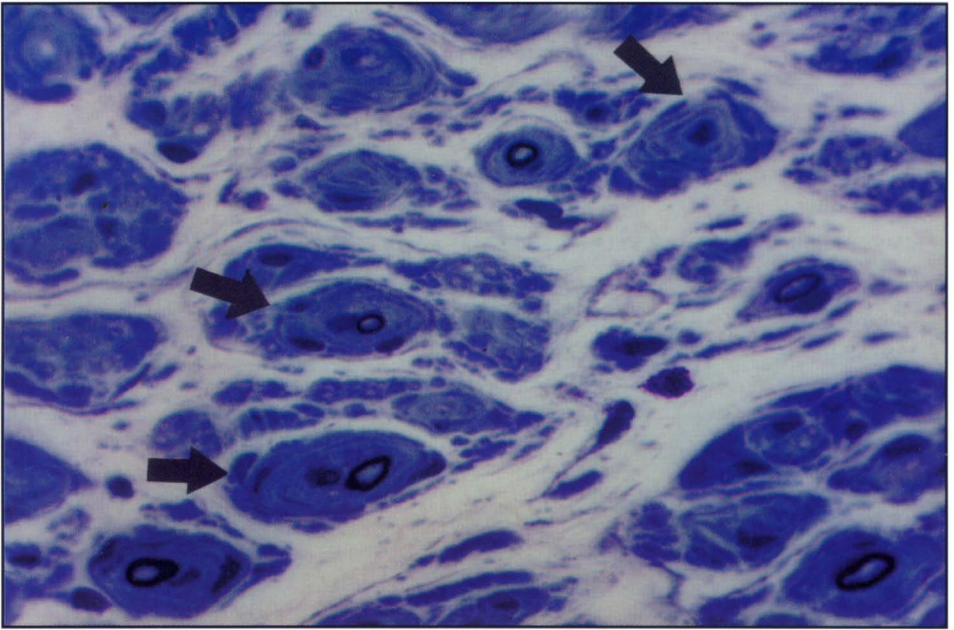
imunofluorescência, realizada nos Pacientes 7, 10 e 15, não mostrou depósito de anticorpos anti-IgA, anti-IgG e anti-IgM. Os Pacientes 10 e 15 apresentaram anticorpos anti-CD3 ao longo da bainha de mielina (Fig 2), enquanto depósito de anti-HLA-Dr foi detectado apenas no Paciente 10.

O tratamento medicamentoso do grupo de pacientes em estudo está resumido na Tabela 5. A introdução de prednisona, na dose diária de 1 mg/kg de peso, foi o tratamento inicial de todos os pacientes. Onze pacientes (61,1%) apresentaram melhora clínica acentuada, três (16,7%) evoluíram com melhora moderada, dois (11,1%) com melhora discreta e outros dois pacientes (11,1%) apresentaram piora clínica. Os Pacientes 5 e 18, após esquema de retirada do corticosteróide, estão sendo mantidos sem qualquer medicação e evoluindo assintomáticos. Os Pacientes 10, 13 e 16 apresentaram episódio único de piora dos sinais e sintomas associado à redução rápida do corticosteróide, controlados novamente com a elevação da dose ao nível inicial para, então, retomar a redução progressiva da medicação. O Paciente 9, em virtude de má aderência ao tratamento, com frequentes abandonos do uso da prednisona, apresentou 4 episódios de piora de sinais e sintomas. O Paciente 6, que desenvolveu diabetes melito secundário à prednisona em doses altas, foi mantido com prednisona 10 mg em dias alternados associada a azatioprina 100 mg/dia. Evoluiu bem, mantendo apenas sinais e sintomas discretos (grau 1) na última avaliação. O Paciente 11 apresentou três recidivas, que surgiram após períodos de melhora clínica. Foi submetido a 5 sessões de plasmáfereze realizadas em dias alternados associadas a ciclofosfamida (150 mg/dia), quando abandonou o tratamento.

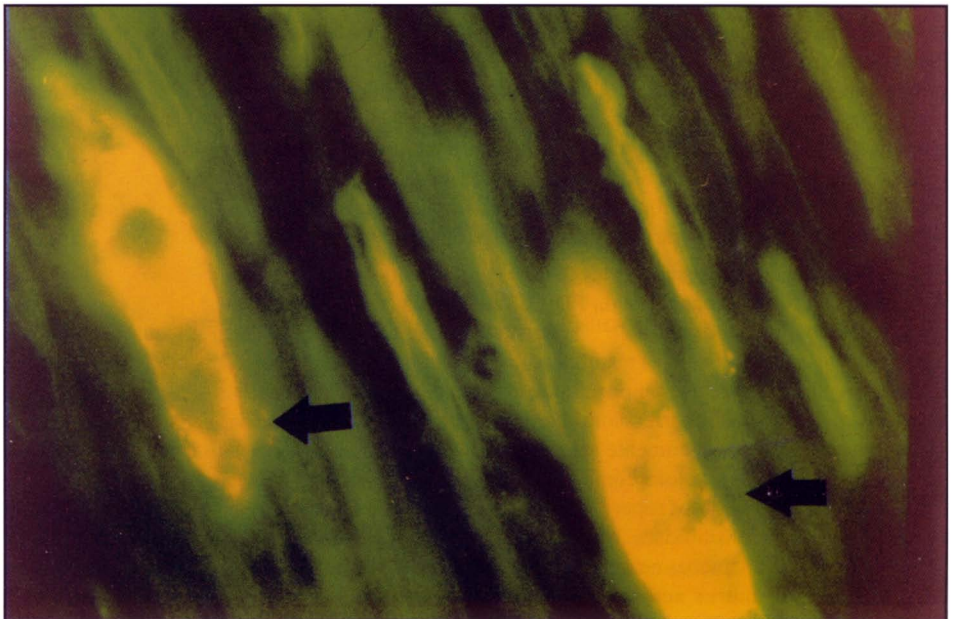
A evolução do comprometimento funcional dos pacientes pode ser analisada na Tabela 1. Dezesseis pacientes evoluíram com melhora, enquanto apenas os Pacientes 7 e 11 pioraram, quando comparamos os graus funcionais na primeira e na última avaliação. Quatro pacientes (22,2%) atingiram o grau 0, nove (50,0%) o grau 1, quatro (22,2%) o grau 2 e apenas um paciente o grau 4.

## DISCUSSÃO

O acompanhamento dos pacientes com PDIC por tempo prolongado é de extrema importância tanto na determinação de sua real forma clínica, quanto no estabelecimento da menor dose do



*Fig 1. Nervo sural de paciente com PDIC, corte semi-fino: presença de formações em bulbo de cebola. (Azul de toluidina x 400).*



*Fig 2. Nervo sural de paciente com PDIC com imunocoloração para CD3: áreas com expressão de CD3 ao longo da bainha de mielina (x400).*

Tabela 3. Sensibilidade superficial e profunda: comprometimento objetivo e subjetivo.

Comprometimento	Paciente Nº	Total	(%)
<b>I. Objetivo</b>			
<b>superficial</b>			
Só MMSS			
Só MMII	6,11,12	3	16,7
MMSS e MMII	8,10,13,14,15,16,17,18	8	44,4
<b>profunda</b>			
Só MMSS			
Só MMII	1,2,6,9,12	5	50,0
MMSS e MMII	3,4,5,7,13,14,15,16,18	9	50,0
<b>II. Subjetivo</b>			
<b>adormecimento/formigamento</b>			
Só MMSS			
Só MMII	10,14	2	11,1
Só MMII	4	1	5,6
MMSS e MMII	1,3,5,8,12,13,15,16,18	9	50,0
<b>dores</b>			
Só MMSS			
Só MMII	6	1	5,6
Só MMII	1,11,12,16	4	22,2
MMSS e MMII	10,14,17,18	4	22,2

MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores.

imunossupressor eficiente para um determinado paciente, além da monitorização de possíveis efeitos colaterais impeditivos. O acometimento pode se dar em qualquer idade<sup>3,11,19,22,23,26</sup>, com discreto predomínio na quinta década<sup>11,16,19,23</sup>. Observamos predomínio de acometimento do sexo masculino (1,25:1), assim como outros autores<sup>3,11,19,22,23</sup>. A baixa prevalência de fatores predisponentes relatada pelos nossos pacientes (16,7%) está de acordo com a maioria dos estudos anteriores<sup>6,9,11,19,24,26</sup> e pode representar tanto uma característica fisiopatológica importante dessa doença, quanto uma consequência de seu caráter crônico visto que muitos pacientes chegam até um serviço especializado para o seu tratamento após vários meses do início da PDIC<sup>3,23</sup>.

A maioria dos nossos pacientes (61,1%), assim como se verificou em outros estudos<sup>2,3,11,19,23</sup>, evoluiu com a forma progressiva da PDIC. Vale ressaltar a dificuldade muitas vezes presente na qualificação da forma de evolução<sup>18,21-23,26</sup> decorrente da utilização de tratamentos imunossupressores. Esses tratamentos modificam as manifestações clínicas da doença, tanto na sua introdução precoce, impedindo, por exemplo, que a piora clínica se mantenha por pelo menos dois meses, quanto durante sua retirada, quando pode ocorrer piora clínica não classificada como recidiva. Embora alguns autores tenham descrito formas puramente sensitivas ou motoras<sup>2,3,11</sup> o achado mais comum é o de uma polineuropatia sensitivo-motora, como observado em todos os nossos pacientes. A fraqueza muscular comprometeu tanto membros superiores quanto inferiores, de forma simétrica e predominantemente distal. No exame da sensibilidade, o achado mais comum foi a diminuição da sensibilidade profunda (77,8%). As outras alterações neurológicas detectadas estão de acordo com as descritas e analisadas anteriormente por outros autores<sup>1-3,11,19,22,23,26</sup>, com exceção das câibras, pouco relatadas, que encontramos em 10 pacientes (55,5%), algumas vezes bastante incômodas e restritivas.

A dissociação proteíno-citológica estava presente no LCR de 88,9% dos pacientes, de forma

Tabela 4. Alterações histopatológicas: microscopia óptica de 7 nervos biopsiados e imunofluorescência de 3 nervos.

Paciente Nº	Degeneração axonal			Desmielinização			I.F.
	↓ Nº de fibras mielinizadas	Ovóides de mielina	Brotamentos	↓ da mielina	Bulbos de cebola	↑ do epineuro	
2	++	R	+		++	F	N C3d HLAdr
7	+++			+++	+++	F	
10				++	R		
13	++	+	+	++	+++	F	C3d
15	++	+	+++	+++	++		
16	++	R	+		++	F	
17	++	+	+	R	R	+	

↓ Nº de fibras mielinizadas, diminuição de fibras mielinizadas; ↓ da mielina, adelgaçamento da mielina; ↑ do epineuro, espessamento do epineuro; I.F., imunofluorescência; +, pequena, < 25%; ++, moderada, 25 a 50%; +++, grande, > 50%; R, raros; F, focal; N, normal.

Tabela 5. Tratamento: inicial, evolutivo e resposta clínica.

Paciente Nº	Inicial	Evolutivo			
	Prednisona (1mg/kg)	Prednisona doses reduzidas (dias alternados)	Prednisona e Azatioprina (1,5 mg/kg)	Azatioprina (1,5 mg/kg)	Plasmaferese e Ciclofosfamida (1,5 mg/kg)
1	+++	+++			
2	+++	+++			
3	+++	+++			
4	++	++			
5	+++	+++			
6	+++		+++		
7	—	—	0	0	
8	+++	+++			
9	++	++			
10	+++	+++			
11	—		—	—	0
12	+	—	++		
13	+++	+++			
14	+++	+++			
15	+	+	++	++	
16	+++	+++			
17	++	++			
18	+++	+++			

+++ , melhora acentuada; ++, melhora moderada; +, melhora discreta; 0, inalterado; —, piora.

semelhante ao que outros autores descreveram<sup>3,6,11,23</sup>. A eletroneuromiografia foi utilizada neste estudo apenas como critério diagnóstico da PDIC, pela presença de alterações desmielinizantes com ou sem alterações axonais associadas e com comprometimento sensitivo e motor em todos os casos. As características preponderantes nas biopsias de nervo sural de 7 pacientes, por nós estudadas, foram as representativas de desmielinização e remielinização, o que, apesar de não representar achado patognomônico da PDIC<sup>7,9,11,26</sup>, está de acordo com estudos mais recentes<sup>2,19,23</sup>. Além disso, alterações indicando degeneração axonal e em graus variados, presentes na nossa amostra, também foram referidos por outros autores<sup>2,11,23,26</sup>. A presença de discreto infiltrado inflamatório perivascular no endoneuro e no epineuro de pacientes com PDIC, verificada em dois dos nossos pacientes, já teve



seu valor questionado por Dyck et al.<sup>11</sup> que detectaram o mesmo em pacientes do grupo controle com nervos normais. A presença de depósito de anticorpo anti-HLA-Dr no Paciente 10, dirigido contra antígenos da classe II do complexo de histocompatibilidade maior (MHC) e de anticorpo contra a fração 3 do complemento (CD3) em dois Pacientes (10 e 15) indicam, nestes casos, comprometimento autoimune.

Iniciamos o tratamento de todos os pacientes com prednisona na dose aproximada de 1mg/kg ao dia, correspondendo a 60 a 80mg/dia na maioria dos casos. Onze pacientes (61,1%) responderam com melhora acentuada e três (16,7%) com melhora moderada, totalizando 77,8% de resposta satisfatória a esta medicação. Destes, apenas um paciente não pôde manter a prednisona em doses altas, em virtude do desenvolvimento de diabete melito. Nossos dados se assemelham aos referidos por outros autores<sup>3,19,22,23</sup>. O uso crônico dessa medicação, não associado a qualquer outra terapêutica, com doses reduzidas em dias alternados, foi a opção em 13 pacientes (72,2%). Dois pacientes (11,1%), um com forma de evolução progressiva e outro recidivante, estão sendo acompanhados após retirada total da medicação, permanecendo assintomáticos há 6 e 30 meses, respectivamente. Quatro pacientes estão sendo mantidos com doses baixas de prednisona, entre 2,5 e 10mg em dias alternados, estando dois deles assintomáticos e os outros dois apenas com sinais e sintomas discretos. Outros 7 pacientes encontram-se em fase de redução gradual da dose do corticosteróide até que tenhamos estabelecido a menor quantidade possível e necessária para cada caso individualmente. Neste processo, três pacientes apresentaram recaídas, com piora dos sinais e sintomas, o que não se considera como recidiva da doença. Acreditamos ser esta conduta apropriada no tratamento de pacientes com PDIC, considerando-se a pequena repercussão clínica a longo prazo destas recaídas, quando são prontamente detectadas e combatidas, e levando-se em conta o grande benefício que representa para os pacientes a possibilidade de fazerem uso da menor dose de prednisona adequada para o seu caso. Em nosso meio, o custo relativamente baixo da prednisona e a facilidade de administração quando comparada com outras formas de tratamento sabidamente eficazes na PDIC, tais como a plasmaferese<sup>8,10,18,20,30</sup> e a infusão endovenosa de imunoglobulina<sup>12,17,27,28</sup>, foram os fatores determinantes na escolha deste como o método inicial nestes pacientes.

Um único paciente (5,6%) desenvolveu diabete melito secundário ao uso da prednisona em doses elevadas. Optamos, então, pela associação entre prednisona em doses reduzidas em dias alternados e azatioprina na dose diária de 1,5 mg/kg/dia, com ótimo resultado. A mesma conduta foi adotada nos dois pacientes (11,1%) que pioraram e nos dois (11,1%) que apresentaram melhora apenas discreta com o uso isolado da prednisona em doses elevadas. Essa conduta já foi utilizada por outros autores<sup>3,6,14,22,25</sup>. Os dois pacientes que haviam apresentado melhora discreta evoluíram com melhora moderada, tendo sido suspensa a prednisona posteriormente em um deles. Apenas um paciente que evoluía com piora conseguiu estabilização do quadro com essa conduta. Utilizamos a plasmaferese em 5 sessões em dias alternados, associada à ciclofosfamida como droga de manutenção, apenas no paciente que não respondeu a prednisona isoladamente ou em associação à azatioprina. Observamos a estabilização do quadro clínico, mas o paciente abandonou o tratamento, tornando impossível a nossa apreciação desta forma terapêutica.

## CONCLUSÕES

Após análise crítica destes 18 pacientes concluímos que a PDIC pode ocorrer em qualquer faixa etária, em ambos os sexos e frequentemente não se associa a fatores predisponentes. Manifestou-se em todos os nossos pacientes como uma polineuropatia sensitivo-motora acometendo os quatro membros de forma simétrica, sem alterações autonômicas ou comprometimento da musculatura respiratória. Trata-se de uma neuropatia responsiva ao tratamento imunossupressor e, em nosso meio, o corticosteróide continua sendo a primeira droga de escolha. Não tivemos óbito entre os nossos pacientes. Por fim, vale ressaltar que os achados histopatológicos de perivasculite e a presença de imunocomplexos anti-HLA Dr e anti-CD3 associados à resposta ao tratamento imunossupressor indicam o caráter autoimune da PDIC.

## REFERÊNCIAS

1. Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment: five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone and prednisone. *Brain* 1958;81:157-192.
2. Azulay J-PH, Pouget J, Pellissier J-F, Blin O, Serratrice G. Polyradiculonévrites chroniques: 25 cas. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:752-761.
3. Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 1989;46:878-884.
4. Cornblath DR, Asbury AK, Albers JW, et al. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*;1991;41:617-618.
5. Cornblath DR, Chaudhry V, Griffin JW. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. *Ann Neurol* 1991;30:104-106.
6. Dalakas MC, Engel WK. Chronic-relapsing (dysimmune) polyneuropathy: pathogenesis and treatment. *Ann Neurol* 1981;9(Suppl.):134-145.
7. Dolman CL, Allan BM. Relapsing hypertrophic neuritis. *Arch Neurol* 1973;28:351-353.
8. Donofrio PD, Tandan RUP, Albers JW. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1985;8:321-327.
9. Dyck PJ, Arnason B. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: Dyck PJ; Thomas PK; Lambert EH; Bunge R, (eds). *Peripheral neuropathy* Ed2. Philadelphia: W.B.Sauders, 1984:2101-2114.
10. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986;314:461-465.
11. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621-637.
12. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838-845.
13. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982;11:136-141.
14. Dyck PJ, O'Brien PC, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985;35:1173-1176.
15. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 1981;10:222-226.
16. Dyck PJ, Prineas J, Pollard J. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo, JF. *Peripheral neuropathy*. Ed3. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1498-1517.
17. Faed JM, Day B, Pollock M, Taylor PK, Nukada H, Ammond-Tooke GD. High-dose intravenous human immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1989;39:422-425.
18. Gross MLP, Thomas PK. The treatment of chronic relapsing and chronic progressive idiopathic inflammatory polyneuropathy by plasma exchange. *J Neurol Sci* 1981;52:69-78.
19. Hirata MTA. Polirradiculoneurite crônica inflamatória desmielinizante idiopática: avaliação clínica, diagnóstica e terapêutica. Tese, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo: 1994.
20. Hughes RAC. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In Asbury AK, Thomas PK. *Peripheral Nerve disorder 2*. London: Butterworth-Heinemann 1995:175-204.
21. Marchioni PE, Scaff M, Callegaro D, Zambon AA, Assis JL. Polirradiculoneurite recidivante: relato de dois casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1983;41:208-211.
22. McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987;110:1617-1630.
23. Nascimento OJM. Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (síndrome de Austin-Dyck): estudo de 45 pacientes. Tese Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense. Niterói, 1993.
24. Oh SJ. Subacute demyelinating polyneuropathy responding to corticosteroid treatment. *Arch Neurol* 1978;35:509-516.
25. Palmer KNV. Polyradiculoneuropathy treated with cytotoxic drugs. *Lancet* 1966;1:265.
26. Prineas JW, McLeod JG. Chronic relapsing polyneuritis. *J Neurol Sci* 1976; 27:427-458.
27. Van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, Mulder PGH, Busch HFM. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 1991;48:217-220.
28. Vermeulen M, Van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, Jennekens FGI, Busch HFM. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:36-39.
29. Winer JB, Hughes RAC, Anderson M. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:605-613.
30. Wrobel CJ, Watson D. Plasmapheresis in chronic demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1089-1090.