

NEUROPATIA SENSITIVA E AUTÔNOMICA HEREDITÁRIA TIPO II

A propósito de dois casos

Wilson Luiz Sanvito¹, Berenice Oliveira V Cataldo², Agnaldo Rodrigues Costa³

RESUMO - Dois casos de neuropatia sensitiva e autonômica hereditária do tipo 2 são descritos. Este tipo de neuropatia faz parte de um grupo constituído por cinco entidades diferentes. A sistematização destas neuropatias depende de múltiplos critérios como idade de início, aspectos genéticos, manifestações clínicas, aspectos eletroneuromiográficos e patológicos. Neste relato descrevemos dois irmãos com 27 e 35 anos de idade que foram acompanhados em nosso Serviço, com quadro de insensibilidade à dor e conseqüentes deformidades de membros e distúrbios sensitivo-tróficos. Para estes pacientes foi definido o diagnóstico de neuropatia sensitiva e autonômica hereditária do tipo 2, com modalidade de transmissão hereditária autossômica recessiva. A idade de início do quadro, os aspectos hereditários, as manifestações clínicas e os aspectos eletroneuromiográficos são analisados. O diagnóstico diferencial com outras neuropatias sensitivas hereditárias e adquiridas é considerado.

PALAVRAS-CHAVE: neuropatias sensitivas hereditárias, neuropatia autossômica recessiva, acropatia úlcero-mutilante.

Hereditary sensory and autonomic neuropathy type 2: two cases report

ABSTRACT - Two cases of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 2 are reported. This type of neuropathy is included in a group that consists of five different entities. The systematization of that neuropathies depends on multiple criteria such as age of beginning, genetic aspects, clinical manifestations, eletroneuromyographic and pathologic features. In this report we describe the cases in a family, two brothers, 27 and 35 years old that were observed in our department with pain insensibility and consequent sensitive-trophic disturbs and deformity of members. The diagnoses was defined as hereditary sensory and autonomic neuropathy type 2 and an inherited pattern recessive autossomic transmission was considered. The age of beginning, the hereditary aspects, the clinical manifestations and the eletroneuromyographic features are analysed. The differential diagnoses with other sensory hereditary and acquired neuropathies is emphasized.

KEY WORDS: sensory peripheral neuropathy, inherited recessive autossomic neuropathy, ulcero-mutilating acropathy.

As neuropatias hereditárias constituem um importante capítulo da neurologia e podem ser desdobradas em duas formas principais: as motoras (tendo como principal representante a doença de Charcot-Marie-Tooth) e as sensitivas. Com relação a estas últimas, Dyck propôs em 1984 uma classificação em cinco tipos, segundo o seu modo de transmissão, idade de início, quadro clínico predominante e evolução da doença. Em virtude do envolvimento autonômico estar presente em algumas formas destas neuropatias, Dyck¹ sugeriu que elas deveriam ser denominadas de neuropatia sensitiva e autonômica hereditária (NSAH) (Tabela 1). Vamos adotar neste

texto a nomenclatura preconizada por Dyck, não obstante a ausência de manifestações disautonômicas em nossos casos.

Neste relato é descrito o acometimento de dois irmãos, de uma prole de dez filhos de pais consanguíneos, que foram avaliados na Disciplina de Neurologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

CASOS

Caso 1. Homem, pardo, brasileiro, com 28 anos de idade, auxiliar de serviços gerais, natural de Taúís-CE, procedente de São Paulo, foi admitido na Santa Casa de São

Disciplina de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São SP, Brasil: ¹Professor Titular; ² Mestre em Medicina; ³Neurologista.

Recebido 10 Setembro 2002, recebido na forma final 10 Fevereiro 2003. Aceito 26 Fevereiro 2003.

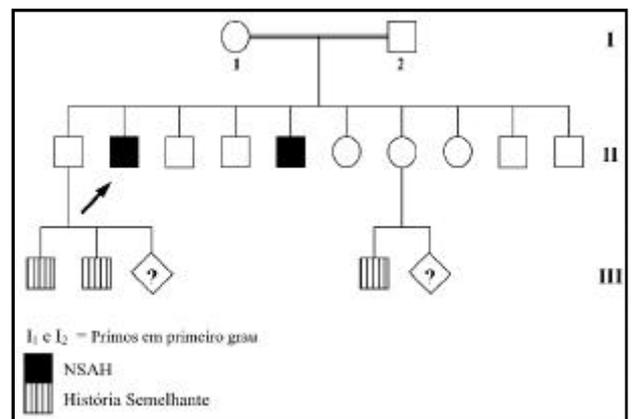
Dr. Wilson Luiz Sanvito - Rua São Vicente de Paula 501/710 - 01229-010 São Paulo SP - Brasil. FAX: 36665643. E-mail: wsanvito@uol.com.br

Tabela 1. Formas clínicas de neuropatia sensitiva e autonômica hereditária (NSAH), segundo Dyck.

Tipo	Idade de início	Transmissão	Particularidades
NSAH-1	2ª e 3ª décadas/vida	autossômica dominante	déficit térmico-dolor, acropatia úlcero-mutilante, princip. MMII, com evol. lent. progressiva
NSAH-2	infância	autossômica recessiva	déficit táctil maior que térmico-dolor., distúrbios tróficos MMSS e MMII, ausência disaut.
NSAH-3 (Sínd. Riley-Day)	infância	autossômica recessiva	disautonomia insensibilidade à dor
NSAH-4 (neuropatia congênita com anidrose)	infância	autossômica recessiva	anidrose, insens. à dor, retardo mental moderado
NSAH-5 (insensibilidade congênita à dor)	infância	autossômica recessiva	comp. seletivo da dor, disautonomia

dolor, doloroso; princip, principalmente; evol, evolução; lent, lentamente; MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores; disaut, disautonomia; insens, insensibilidade; comp, comprometimento; sind, síndrome.

Paulo em 1986. Paciente refere que 30 dias antes da internação surgiu um abaulamento na região médio-dorsal, com aumento gradativo, acompanhado de dificuldade à deambulação e febre não medida. Quinze dias antes da internação, o quadro clínico culminou com impossibilidade à marcha e retenção urinária, o que motivou sua procura por Serviço de Saúde. Inicialmente, procurou outro serviço médico onde permaneceu internado por quatro dias, sendo tratado com medicação injetável cujo nome não sabe referir, recebendo alta com sonda vesical de demora e sem melhora do quadro. No interrogatório sobre os antecedentes pessoais referia que desde a infância apresenta prejuízo difuso da sensibilidade corporal, pois para impressionar familiares andava descalço sobre brasas e ingeria bebidas muito quentes, que lhe causavam queimaduras, porém não eram acompanhadas de dor. No decorrer da infância e adolescência desenvolveu diversas deformidades ósseas, principalmente nos ossos longos dos membros, mas sem prejuízo de suas atividades laborativas até a instalação do quadro atual. Antecedentes familiares: filho de pais consanguíneos, que tiveram dez filhos, sete homens e três mulheres, com a presença em dois (o paciente e mais um irmão) de alterações importantes da sensibilidade. Possui três sobrinhos com quadro semelhante, sendo dois filhos de seu irmão mais velho e um filho de uma irmã. Nenhuma mulher foi afetada até a data da colheita desta história (consultar heredograma). Exame físico: por ocasião da admissão encontrava-se em regular estado geral, febril, descorado, desidratado e sem alterações dignas de nota ao exame dos aparelhos respiratório e cardiovascular. Apresentava ulceração indolor no frênulo da língua, de contornos bem definidos e fundo limpo, além de linfadenopatia cervical e submandibular de tamanhos variáveis, de consistência amolecida. O abdome estava ligeiramente distendido, com protrusão da cicatriz umbilical e ascite de pequeno volume, com fígado palpável a cerca de dois cm do rebordo costal direito. Ao exame do aparelho locomotor era evidente um aumento de volume do ombro direito, sem sinais flogísticos e com im-



Heredograma.

portante limitação da amplitude dos movimentos. Deformidade no membro inferior direito com importante varismo da tíbia e pé com desvio medial e eqüinismo ipsolateral. Na coluna vertebral notava-se desvio látero-lateral à altura da transição tóraco-lombar. Ao exame da pele e tegumento observa-se nodulação na mão direita com ulceração e drenagem de material purulento e úlceras plantares profundas em ambos os pés, acometendo principalmente as áreas de pressão. Edema nas extremidades distais dos quatro membros (Figura 1). Ao exame neurológico encontrava-se paraparesia crural com força muscular grau I, reflexos profundos abolidos nos membros inferiores e cutâneo-plantar indiferente bilateralmente. Havia comprometimento de todas as formas de sensibilidade (particularmente a táctil, térmica e dolorosa) com distribuição no tronco e nos membros. Não foram observados sinais de acometimento dos nervos cranianos. Exames complementares: 1) perimielografia: que demonstrou parada de progressão do contraste nos níveis T12 e L4, com imagens "em bico de flauta"; 2) exame do líquido cefalorraquidiano sem anormalidades; 3) radiografias das mãos e pés evidenciaram rarefação óssea das falanges distais; 4) eletroneuro-



Fig 1. Aspectos das alterações tróficas nas mãos e pés presentes no paciente do caso 1.

miografia: não evidenciou potencial de ação sensitivo nos nervos examinados nos quatro membros, associado à redução da amplitude do potencial composto motor e diminuição da velocidade de condução nervosa motora; 5) biópsia de nervo sural: demonstrou um padrão de neuropatia crônica com expansão perineural. Conduta: o paciente foi submetido a uma hemilaminectomia de L1 a L5, sendo que no tempo cirúrgico da divulsão do tecido celular subcutâneo já se evidenciou saída de grande quantidade de secreção purulenta que provinha de loja que ocupava a região paravertebral à esquerda com abaulamento das estruturas circunvizinhas, o que certamente justificava o quadro febril do paciente. Na cultura desta secreção houve crescimento de *Staphylococcus aureus*, sensível à vancomicina. Na evolução, o paciente apresentou discreta melhora da função motora dos membros inferiores após a descompressão cirúrgica.

Caso 2. Homem de, 35 anos, irmão do paciente precedentemente descrito, pedreiro, pardo, natural e procedente de Picos-PI. Compareceu ao ambulatório de Neurologia da Santa Casa por solicitação médica. Apresentava importante comprometimento da sensibilidade em todas as suas modalidades desde a infância, notadamente no âmbito



Fig 2. Ausência do 5º pododáctilo bilateralmente.

da sensibilidade dolorosa. No interrogatório sobre os antecedentes pessoais referia perda espontânea do 5º pododáctilo de ambos os membros, fratura indolor do membro superior direito na infância que evoluiu com deformidade óssea e osteomielite no quadril direito em 1972. Ao exame geral e especial não apresentava alterações dignas de nota. Na avaliação do aparelho locomotor, observam-

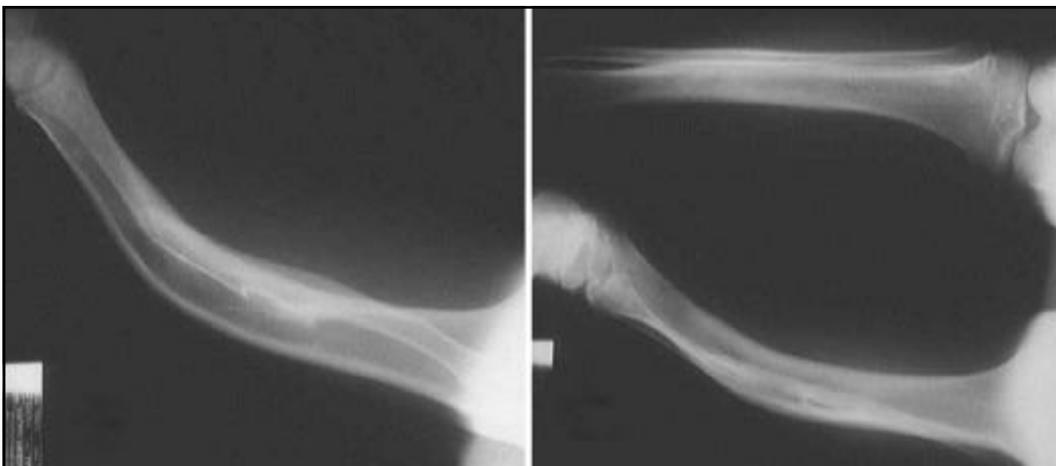


Fig 3. Em A e B radiografias evidenciando desvios dos membros por consolidação defeituosa de fraturas em ambos os pacientes.

se deformidades no membro superior direito, encurtamento importante do membro inferior direito com marcha claudicante e ausência do 5º pododáctilo bilateralmente (Figura 2). Não foram evidenciadas alterações importantes em tegumento. Ao exame neurológico era evidente um comprometimento da sensibilidade em todas as suas modalidades (particularmente da dolorosa) nos quatro membros, sendo porém mais acentuado nos membros inferiores. O exame eletroneuromiográfico demonstrou ausência do potencial de ação sensitivo, associado à redução da amplitude do potencial composto motor e redução da velocidade de condução nervosa motora no exame dos quatro membros.

Em ambos os casos havia fraturas indolores com consolidação inadequada e posição viciosa dos membros (Fig 3).

DISCUSSÃO

A sistematização das neuropatias hereditárias sensitivas é um capítulo relativamente recente da neurologia. Os critérios para agrupar estas entidades em um só bloco são múltiplos e variados e dependem: 1) dos aspectos genéticos; 2) das manifestações clínicas; 3) dos aspectos eletroneuromiográficos; 4) dos aspectos patológicos.

Do ponto de vista genético a NSAH –1 é autossômica dominante, enquanto as NSAH tipos 2, 3, 4 e 5 são todas formas autossômicas recessivas de indiferença congênita à dor²⁻⁴. Ainda não se dispõe de informação com relação ao DNA.

Do ponto de vista clínico a manifestação dominante é a perda da sensibilidade térmico-algésica, que pode ser tão intensa a ponto de provocar deformidades mutilantes de mãos e pés, condição essa denominada de acropatia úlcero-mutilante.

Do ponto de vista eletroneuromiográfico, nas formas com indiferença à dor, não se evidencia a presença do potencial sensitivo nos nervos. Sob o aspecto patológico (biópsia do nervo sural), pode ser evidenciada uma perda quase total das fibras mielinizadas com preservação relativa das fibras não-mielinizadas.

A NSAH –1, também conhecida como doença de Thévenard^{3,5-7} é uma doença rara e caracteriza-se por quadro sensitivo-trófico (particularmente nos membros inferiores), com modalidade de transmissão hereditária do tipo autossômico dominante. O quadro, que costuma instalar-se no início da idade adulta (2ª e 3ª décadas da vida), apresenta uma tríade sintomatológica fundamental: ulcerações tróficas recorrentes nos membros inferiores (principalmente mal perfurante plantar), distúrbios da sensibilidade (principalmente dissociação do tipo siringomiélico) e osteoartropatias (acro-osteólises)⁸. É co-

mo que o quadro tenha início por uma das regiões plantares, mediante flictenas e calosidades que se rompem dando lugar a ulcerações. Com a evolução da doença, o comprometimento se torna bilateral e as alterações alcançam o plano ósseo, podendo determinar acro-osteólises. É comum também a abolição dos reflexos aquileus. Nas fases mais avançadas da acrodistrofia - com comprometimento dos planos moles e ósseos - pode ocorrer reabsorção das extremidades distais (amputações espontâneas) justificando a denominação de acropatia úlcero-mutilante. O comprometimento dos membros superiores é excepcional. A evolução desta forma é lentamente progressiva^{7,9}.

A NSAH-2 começa na infância, a modalidade de transmissão hereditária é do tipo autossômico recessivo, não costuma apresentar fenômenos disautonômicos, caracteriza-se pela presença de manifestações sensitivo-tróficas nos membros inferiores e superiores e não tem caráter evolutivo¹⁰. Este tipo de neuropatia já foi denominado, de modo equivocado de siringomiélica da infância. O quadro clínico caracteriza-se por déficit sensitivo importante de todas as formas de sensibilidade, porém com prejuízo maior da sensibilidade tátil, com distribuição para os membros superiores e inferiores e ocasionalmente o tronco. Costuma haver diminuição ou abolição dos reflexos tendinosos em todos os membros. É freqüente a ocorrência de paroníquia, úlceras dos pododáctilos e da região plantar, fraturas ósseas não percebidas nos pés, mãos e, menos freqüentemente, dos ossos longos dos membros e, por fim, junta de Charcot. Habitualmente a NSAH-2 não está associada a distúrbios autonômicos como hipotensão postural, distúrbio dos esfíncteres, impotência ou anidrose. O estudo da condução nervosa demonstra ausência do potencial de ação sensitivo e na biópsia do nervo sural observa-se uma perda quase total das fibras mielinizadas com preservação relativa das não-mielinizadas.

Em nossos casos era evidente o comprometimento dos membros inferiores e superiores e a indiferença à dor era marcante. No Caso 1 era notória também à insensibilidade aos estímulos quentes, a ponto de o paciente caminhar sobre brasas ou ingerir bebidas muito quentes. Em ambos os casos observou-se a presença de ulcerações plantares e fenômenos de acro-osteólise também. Nos dois casos chamava a atenção, à simples inspeção, o desvio dos membros provocado por fraturas não percebidas ou indolores e defeituosamente consolidadas. Não foram observadas manifestações disautonômicas nos pacientes. Em ambos os casos havia uma ausência

do potencial de ação sensitivo nos nervos examinados nos quatro membros. No paciente do Caso 1 houve uma complicação infecciosa que deu origem a uma paraparesia crural.

A NSAH-3 é a síndrome de Riley-Day ou disautonomia familiar, que praticamente só acomete crianças judias do grupo asquenazim. A modalidade de transmissão é do tipo autossômico recessivo e o defeito se localiza no cromossomo 9q31-q33¹¹.

A NSAH-4 apresenta modalidade de transmissão hereditária do tipo autossômico recessivo, começa na infância e cursa com anidrose e insensibilidade à dor, além do retardo mental moderado. A NSAH-5 também é autossômica recessiva, começa na infância e, além do comprometimento seletivo da sensibilidade dolorosa, cursa com manifestações disautonômicas importantes¹.

Das patologias adquiridas devem ser equacionadas, no diagnóstico diferencial, a neuropatia diabética, a neurite hanseniana e a doença de Bureau e Barrière. As duas primeiras condições são bem conhecidas e devem ser descartadas através de exames complementares específicos.

Já a doença de Bureau e Barrière, uma forma de acropatia úlcero-mutilante não-familiar, foi descrita na França em 1955^{12,13}. Esta forma de acropatia é quase apanágio do sexo masculino e pode aparecer em etilistas inveterados, com hábitos precários de higiene e subnutridos. Costuma ocorrer em indivíduos adultos, sendo mais comum o início do quadro entre os 35 e 50 anos de idade. O quadro clínico costuma se exteriorizar por mal perfurante plantar, deformidades dos pés e mutilações caracterizadas por reabsorção das extremidades distais dos membros inferiores. Outras manifestações podem se associar aos sinais cardinais da doença: hiperidrose com aspecto liso e violáceo da pele ("pé suculento"); hipostesia termodolorosa, com distribuição em meia de modo grosseiramente simétrico em ambos os pés; abolição dos reflexos aquileus; atrofia e rarefação óssea, particularmente no nível dos segmentos fa-

lange-falangianos e metatarso-falangianos. As lesões permanecem localizadas exclusivamente nos membros inferiores. O diagnóstico diferencial desta entidade deve ser considerado principalmente com a hanseníase, pé diabético e doença de Thévenard (NSAH-1).

Ao concluir estas considerações fica evidente que os nossos pacientes podem ser classificados sob o rótulo da NSAH do tipo 2 pelos motivos adiante alinhados: início na infância; herança do tipo autossômico recessivo; manifestações clínicas comprometendo membros superiores/inferiores e tronco, com distúrbios marcantes das sensibilidades superficiais (tátil, térmica, dolorosa) determinando importante comprometimento sensitivo-trófico; ausência de fenômenos disautonômicos; padrão eletroneuromiográfico com ausência do potencial de ação sensitivo em todos os nervos examinados.

Agradecimento - Os autores agradecem a colaboração da geneticista Prof^a Dra. Carla Franchi Pinto na elaboração e montagem do heredograma.

REFERÊNCIAS

1. Dyck PJ. Hereditary sensory and autonomic neuropathies. In *Peripheral nerve diseases* 3.Ed. Philadelphia; W.B. Saunders, 1993:1065-1093.
2. Jedrzejowska H. Recessive hereditary neuropathy. *J Neurol Sc* 1976;29:371-387.
3. Maisonnobe T. Neuropathies héréditaires. *Rev Pract* 2000;50:736-742.
4. Murray TJ. Congenital sensory neuropathy. *Brain* 1973;96:387-394.
5. Sanvito WL. Acropatia úlcero-mutilante familiar. *Arq Neuropsiquiatr* 1968;26:39-47.
6. Sanvito WL. Doença de Thévenard. In *Síndromes neurológicas*. 2.Ed. São Paulo Atheneu, 1997:484-486.
7. Thévenard A. L'acropathie ulcero-mutilante familiale. *Rev Neurol (Paris)* 1942;74:193-198.
8. Recordier AM, Mouren P, Serratrice G. Les ostéo-arthropathies nerveuses. Paris: L'Expansion, 1961.
9. Denny-Brown D. Hereditary sensory radicular neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1951;14:237-242.
10. Ohta M, Ellefson RD, Lambert EH, Dyck PJ. Hereditary sensory neuropathy type II. *Arch Neurol* 1973;29:23-37.
11. Sanvito WL. Síndrome de Riley-Day. In *Síndromes neurológicas*. 2.Ed. São Paulo Atheneu, 1997:426-428.
12. Bureau Y, Barrière H. Acropathies pseudo-syringomyéliques des membres inférieurs: essai de interprétation nosographique. *Sem Hôp Paris* 1955;25:1419-1426.
13. Bureau Y, Barrière H, Kerneis JP, De Ferron A. Acropathies ulcero-mutilantes pseudo-syringomyéliques non-familiales des membres inférieurs (a propos de 23 observations). *Presse Méd* 1957;94:2127-2135.