

POLINEUROPATIA POR PARATHION

ESTUDO CLÍNICO, ELETROFISIOLÓGICO E HISTOLÓGICO DE UM CASO

*JOSÉ L. ALONSO **

*AÇUCENA ATALLA ***

*MARIA J. CAVALIERE ***

*SONIA M. GAGIOTI ***

*MARIA A. A. LORENTI ****

Lorot, citado por Johnson³³, descreveu em 1899 os primeiros casos de polineuropatias provocadas pela ingestão de ésteres fosforados. Em 1930 e 1931, o consumo de bebidas adulteradas com triortocresilfosfato, provocou nos Estados Unidos 16.000 casos, e em Marrocos em 1959, a venda de óleo comestível adulterado com esse tóxico, provocou mais 11.000 casos de polineuropatias sensitivo-motoras⁴². Smith & Lillie⁴⁸, em 1931, foram os primeiros a demonstrar que esses órgão-fosforados (OF) provocam lesões principalmente desmielinizantes no sistema nervoso periférico, e Hottinger & Bloch²⁷, em 1943, foram os primeiros a comprovar que são agentes anticolinesterásicos. Recentemente tem sido esclarecido que os OF inibem também as esterases do sistema nervoso^{3,33,34}. Todavia, são escassas as observações de polineuropatias provocadas pelos modernos inseticidas OF. Nas referências consultadas encontramos somente nove casos: dois de Bidstrup e Bonnell⁵, por Mipafox; um caso de Petty⁴⁵, por Malathion; um caso de Namba e col.⁴² e três casos de Novak e Werneck⁴³, por OF não especificados; dois casos por Parathion, publicados por Petry⁴⁴ e Jager e col.³¹. O comprometimento subclínico do sistema nervoso periférico em consequência de exposição a esses agentes tóxicos deve ser maior, pois Davignon e col.¹¹ encontraram reflexos profundos diminuídos em 7,3% de 441 agricultores, que manipulavam periodicamente OF. Também é conhecida a capacidade dos OF em doses subletais de provocarem alterações eletrencefalográficas^{19,26} e psiquiátricas¹². São numerosas e melhor conhecidas as intoxicações agudas por OF^{24,25,39,42,46}. O Parathion largamente usado como inseticida foi responsável por 37 casos de intoxicação aguda relatados na literatura consultada^{10,13,42}.

Trabalho realizado, com auxílio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo na Clínica Neurológica e no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo: * Médico responsável pelo Setor de Eletromiografia; ** Bióloga do Setor de Patologia Experimental; *** Médica da Clínica Neurológica. *Agradecimento* — À Dra. Rosa Gaeta da Seção de Toxicologia e Higiene Comparada do Instituto Biológico de São Paulo, pela realização das dosagens de colinesterases no sangue; ao Dr. Flávio Rodrigues Puga, da mesma instituição, pelas dosagens de colinesterase eritrocitária e plasmática e da cromatografia de fase gasosa no plasma.

Apresentamos a observação clínica, os exames complementares, o estudo eletromiográfico e resultados da biópsia muscular e do nervo sural de um paciente intoxicado por Parathion.

OBSERVAÇÃO

M.A., sexo masculino, 38 anos, internado em 18-12-1979, apresentando há um ano e meio o seguinte quadro clínico: perda de peso, sudorese acentuada, dificuldade para caminhar, fraqueza e tremores, câimbras, cefaléia, intensas dores musculares e abdominais acompanhadas de tenesmo. Desde 1974 trabalhando como servidor braçal aspirava e tinha contato com Aldrin (hexacloro-endo, exo-hexahidrodimetano-naftaleno) durante os meses de junho e julho, e dois dias por semana com Parathion ou Folidol (tiofosfato de 0,0-dietil-0 (p-nitro-fenila)) durante os meses de setembro. *Exame neurológico* — Calvície incipiente, marcha escarvante, impossibilidade para caminhar sobre as pontas dos pés e calcânhares; retro e ântero-pulsões durante as provas de equilíbrio estático; movimentos esporádicos e involuntários de flexão dos joelhos; fasciculações e mioquimias generalizadas; fenômeno miotônico caracterizado por dificuldades para abrir as mãos depois de fletí-las voluntariamente, mais acentuado na mão esquerda; perda subjetiva generalizada da força muscular; objetivamente apenas apresentava déficit dos músculos distais de membros inferiores, com pés caídos; hipoestesia superficial até a raiz dos membros inferiores e anestesia profunda vibratória dos artelhos, tornozelos e joelhos; reflexos bicipitais, aquileus e patelar esquerdo abolidos; patelar direito, estilorradaiais e tricipitais diminuídos; trofismo muscular e nervos craneanos normais; não apresentava miose. *Exames de laboratório* — DHL, aldolase, transaminases, cálcio, fósforo, glicose, uréia e colesterol, hemograma, VHS, tempos de coagulação e sangramento, líquido cefalorraqueano (punção lombar), mucoproteínas, complemento humano e imunológico (C3, IGA, IgG, IgM), espermograma, acidez gástrica e prova de Mantoux, normais. As dosagens de colinesterases no sangue mostraram-se diminuídas, normalizando-se em maio de 1981 (Tabela 1). Dosagens de acetilcolinesterase (Ache) eritrocitária 55 ou verdadeira apresentaram-se diminuídas; dosagens de colinesterase plasmática realizadas simultaneamente foram normais (Tabela 2). Foi realizada cromatografia de fase gasosa para verificação no plasma de inseticidas organoclorados, como Aldrin, DDT, heptacloro e lindane pelo método de Dale⁹, com resultado negativo. O exame neuro-ocular, mostrou presença de opacidades subcapsulares posteriores e discreta opacidade cortical dos cristalinos. O EEG realizado em 21-01-79 mostrou atividade irritativa em áreas temporais do hemisfério direito, que desapareceu em 4-11-80.

Eletromiografia (EMG) — Foram realizados 6 exames, explorando-se um total de 13 músculos (Tabela 3) Em todos esses exames foi registrada atividade eletromiográfica espontânea constituída por fasciculações e potenciais de placa mioneural (Fig. 1). Foram registradas pontas positivas e escassas fibrilações nos músculos paralisados dos territórios dos nervo fibulares, que desapareceram a partir de maio de 1981 (Tabela 3). Não foram registradas descargas miotônicas. No primeiro exame realizado não foi conseguida atividade voluntária nos músculos tibial anterior, extensor próprio do halux esquerdos e extensores curtos dos dedos. Nos restantes músculos examinados predominaram potenciais de ação de unidades motoras (PA) normais, sendo que no tibial

Data do exame	%
20-12-79	12,50
04-01-80	50,50
05-11-80	12,50
15-01-81	12,75
08-05-81	75,00
Controle	75 — 100

Tabela 1 — Caso M.A. Resultados das dosagens das colinesterases no sangue pelo método de Edson 18.

Data do exame	acetilcolinesterase eritrocitária	colinesterase plasmática
02-09-81	24,50	7,30
15-09-81	28,60	5,70
02-10-81	27,60	7,10
Controle	32,00 — 58,00	1,30 — 7,80

Tabela 2 — Caso M.A. Resultados das dosagens da colinesterase eritrocitária e plasmática em unidades A/min/ml = delta, absorvancia/minuto/ml pelo método de Ellman modificado por Wilhelm 55.

anterior e biceps braquial direitos se registraram traçados de máximo esforço pobres em PA e de amplitudes normais. Nos seguintes exames observou-se aumento progressivo da atividade voluntária, até normalizar-se nos membros superiores e melhorar nos inferiores. A partir de agosto de 1980 foi observado aumento acentuado da duração dos PA, que persistia em setembro de 1981; paradoxalmente as amplitudes desses potenciais pouco se modificaram; não se observaram PA de reinervação nos diferentes exames realizados. Nas tabelas 4 e 5 anotamos os resultados obtidos pela EMG quantitativa nos músculos biceps braquial direito e tibial anterior esquerdo. Na tabela 6 anotamos os resultados das velocidades de condução motora e sensitiva, nos nervos fibulares, surais, cubital e mediano direitos. Em setembro de 1981, foi estudada a fadiga do músculo abductor do quinto dedo da mão, mediante a prova de Eaton-Lambert, realizada com eletrodo DISA 13L51, com séries de 5 estímulos supra-máximos de 1/s de frequência, aplicados sobre o nervo cubital, obtendo-se potenciais musculares decrescentes de —21% e de —28% depois de 2 segundos e 2 minutos respectivamente do esforço muscular, que se normalizaram após 10 minutos. A técnica de estimulação seletiva de um PA mostrou no mesmo músculo e com o mesmo eletrodo

Músculos		12-1979	01-1980	08-1980	11-1980	05-1981	09-1981
biceps braquial	D	F	—	O	O	P	P
ext. comum dos dedos	D	—	—	—	—	P	—
palmar maior	D	—	F	—	—	—	—
1º interósseo dorsal	D	F	—	P	O	O	—
abductor do 5º dedo	D	F	—	O	O	P	P
oponente do polegar	D	—	O	—	—	PF	P
ext. longo dos dedos	D	—	—	—	—	—	F
ext. longo dos dedos	E	—	—	—	—	—	O
tibial anterior	D	P	—	X	O	O	PF
tibial anterior	E	PFY	—	PY	O	O	—
ext. próprio do halux	E	X	—	PX	—	—	—
ext. curto dos dedos	D	O	—	O	P	—	O
ext. curto dos dedos	E	O	—	O	PXY	O	O

Tabela 3 — Caso M.A. Resultados da EMG de repouso muscular, com as datas em que foram realizadas. F = potenciais de fasciculações; P = potenciais de placa mio-neural; X = fibrilações; Y = pontas positivas; O = ausência de atividade espontânea; D = direito; E = esquerdo. Equipamento = Todos os exames de EMG foram realizados com eletromiógrafo ATI-BERGER MG 110 e eletrodos DISA 13L51.

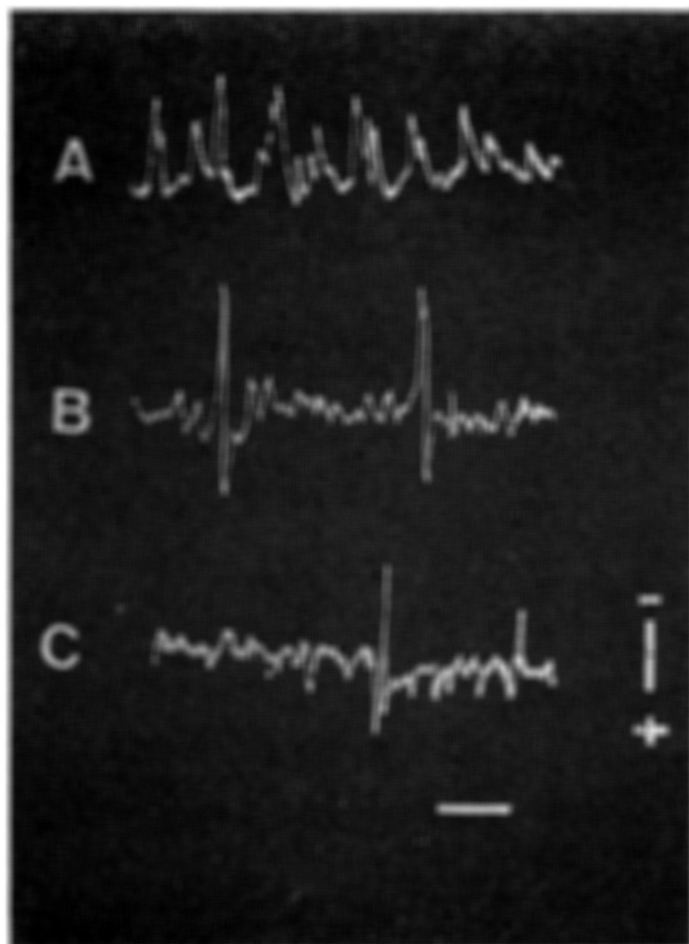


Fig. 1 — Caso M.A. Potenciais de placa mioneural. A = pontas curtas negativas ou potenciais de placa em miniatura. B = potenciais de placa em miniatura e dois potenciais de fibra muscular — +. C = pontas curtas positivas e dois potenciais de fibra muscular + —. Calibração 30 μ V e 25 ms.

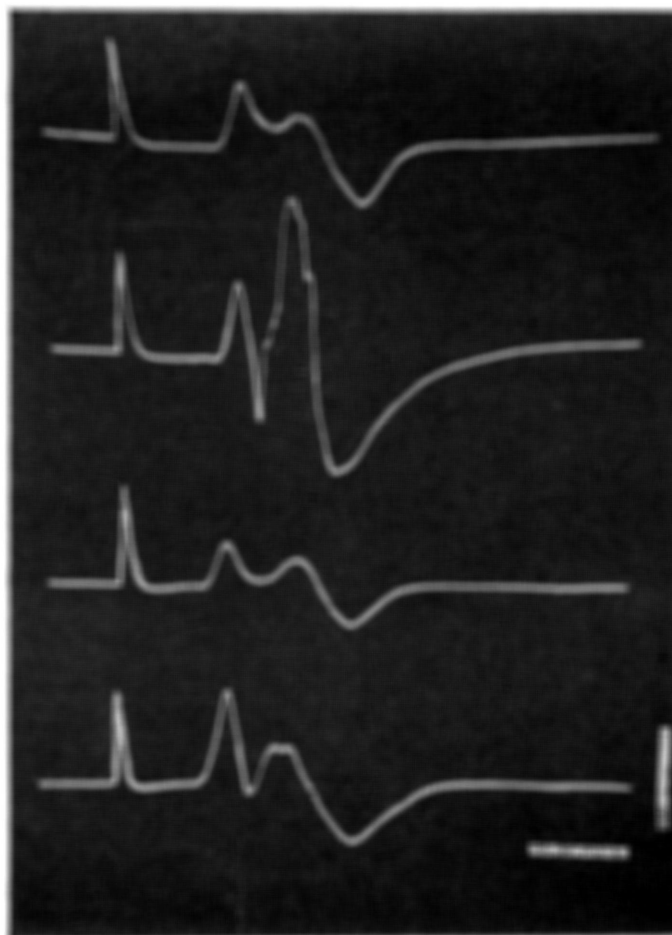


Fig. 2 — Caso M.A. Prova de estimulação seletiva de um potencial de unidade motora. Na segunda fotografia resposta normal e nas restantes bloqueios parciais. Calibração 200 μ V e 2,5 ms.

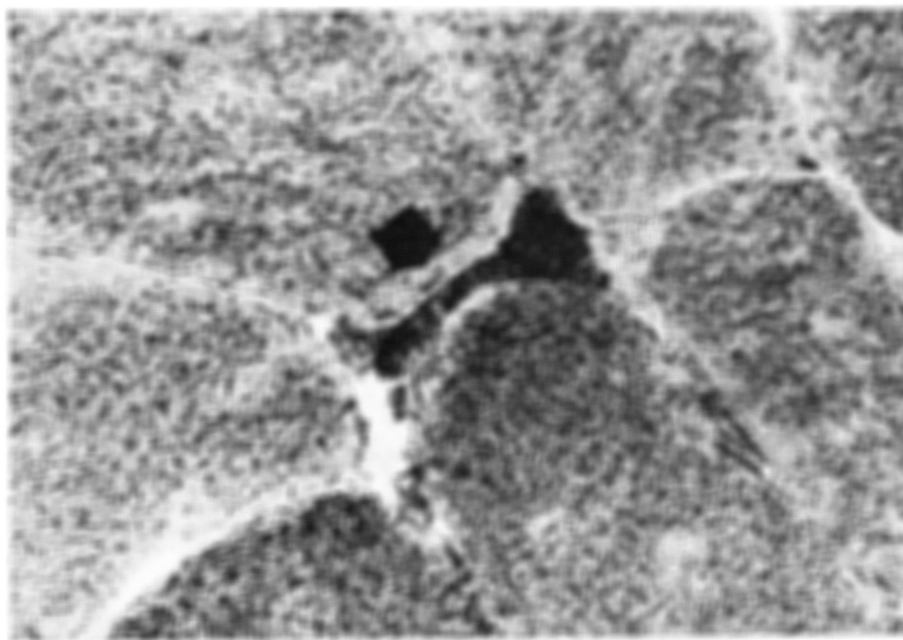


Fig. 3 — Caso M.A. Biópsia do biceps braquial esquerdo. Fibra atrófica angular do tipo I (seta). NADH-TR, aumento 40 x 3,2.

de captação, bloqueios parciais frequentes do potencial evocado (Fig. 2). Uma curva de intensidade/duração (I/D) realizada antes da biópsia muscular no biceps braquial esquerdo, foi normal com uma reobase de 18 V, e uma cronaxia de 0,1 ms.

Estudo histológico — Foram realizadas duas biópsias em 9-01-80: uma do músculo biceps braquial e outra do nervo sural esquerdo. O espécimen de músculo foi congelado, sem fixação, segundo o método hexano-nitrogênio líquido 7. Foram efetuados cortes seriados transversais e longitudinais de 10 μ m de espessura em criostato, e realizadas as colorações de hematoxilina eosina e tricrômico modificado de Gomori, e as reações histoquímicas para adenosina-trifosfatase (ATPase) em pH 9,4, ATPases modificadas com pré-incubação em pH 4,6 e 4,3, nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-tetrazólio-redutase (NADH-tr) e sudan black para lipídeos 14. O material de nervo foi processado segundo: coloração pelo nitrato de prata de Cajal 4, com inclusão em parafina, sendo efetuados cortes histológicos transversais e longitudinais e microdissecção com fixação em ósmio 17,51. Na biópsia de músculo, a única alteração evidenciada foi a presença de fibras atroficas e angulares do tipo I e II, esparsamente distribuídas (Fig. 3). Na biópsia de nervo, pela coloração de prata, não foram encontradas alterações significativas. Em preparações de microdissecção com fixação em ósmio, encontramos de acordo com a classificação de Dyck 15 fibras com alterações de tipo B correspondentes a irregularidades da bainha de mielina (Fig. 4-A); alterações do tipo C que correspondem a desmielinização paranodal com espaços nodais aumentados de até 10 μ m de comprimento (Fig. 4-B) e mielinas ovóides do tipo G correspondentes a regiões nos espaços internodais formando glóbulos devido ao espessamento da bainha de mielina (Fig. 4-C). As alterações do tipo C foram as mais abundantes.

Evolução — Em 22-01-80 foi iniciado tratamento com metilsulfonato de alfa-piridilaloxima (Contrathion), recebendo 400 mg por via endovenosa no primeiro dia, seguidas de 200 mg diárias por mais três dias, observando-se que diminuíram as fascicula-

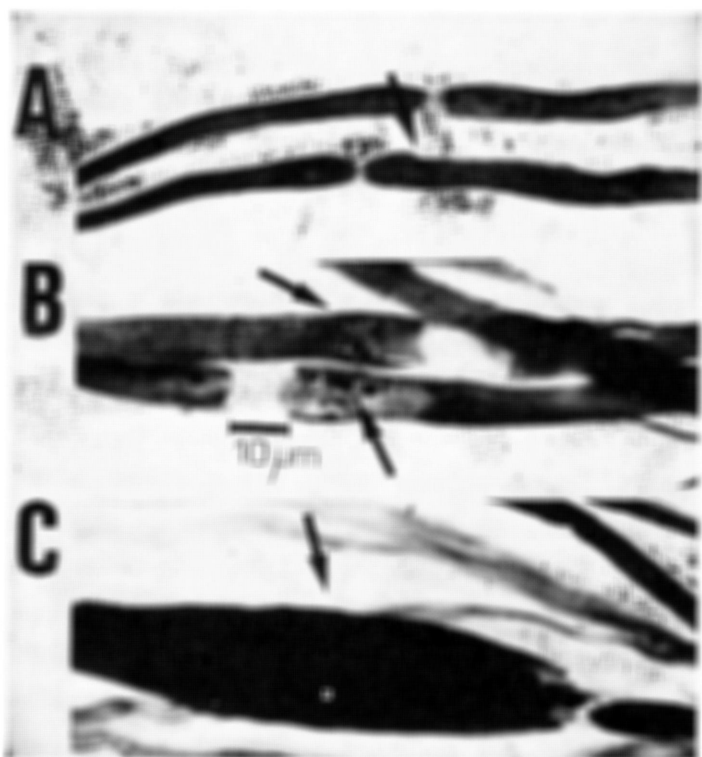


Fig. 4 — Caso M.A. Resultados da microdissecção do nervo sural segundo a classificação de Dyck, 1975. A = Alteração do tipo B correspondente a irregularidades da bainha de mielina (seta). B = Alteração do tipo C correspondente a desmielinização paranodal com espaços nodais de até 10 μ m de comprimento e mielinas ovóides (setas). C = Alteração do tipo G correspondente a "glóbulos" nos espaços internodais devido ao espessamento da bainha de mielina (seta). Preparação com tetróxido de ósmio. Aumento 40 x 3,2.

Data do exame	PA/s	Polifásicos (%)	Amplitude (μ V)	Duração (ms)	MX (μ V)
20-12-1979	20	5	280 \pm 138	8,00 \pm 4,00	L de 1.500
04-08-1980	15	0	328 \pm 230	11,79 \pm 6,24	L de 1.500
11-11-1980	20	44	353 \pm 153	11,00 \pm 3,00	M de 1.000
14-05-1981	17	0	262 \pm 90	13,00 \pm 4,00	M de 1.250
02-09-1981	22	0	293 \pm 92	12,75 \pm 6,17	I de 1.000
Controle	31 \pm 9,50	5,50 \pm 8,62	240 \pm 98	7,63 \pm 1,37	

Tabela 4 — Caso M.A. Resultados da EMG quantitativa no biceps braquial direito durante o esforço leve e máximo (MX); PA/s = potenciais de ação de unidades motoras/segundo; L = de esforço leve; M = de esforço médio. I = de interferência. Controle = resultados obtidos em 24 músculos normais.

Data do exame	PA/s	Polifásicos (%)	Amplitude (μ V)	Duração (ms)	MX (μ V)
20-12-1979	0	0	0	0	0
04-08-1980	8	25	182 \pm 023	14,25 \pm 5,54	M de 450
11-11-1980	9	44	280 \pm 168	20,00 \pm 5,00	L de 6.000
14-05-1981	6	0	700 \pm 000	22,00 \pm 4,00	L de 1.250
Controle	28 \pm 8,39	8,35 \pm 7,28	318 \pm 106	8,12 \pm 1,04	

Tabela 5 — Caso M.A. Resultados da EMG quantitativa, no tibial anterior esquerdo durante o esforço leve e máximo (MX); PA/s = potenciais de ação de unidades motoras/segundo; L = de esforço leve; M = de esforço médio. Controle = resultados obtidos em 22 músculos normais.

ções. Em 13-02-80 recebeu alta do hospital com ausência de dores abdominais e persistência de fasciculações, cefaléia, sudorese, paralisias periféricas e fenômenos miotônicos. Em junho de 1980 desapareceram as contrações miotônicas das mãos. Em novembro do mesmo ano não havia mais fasciculações clínicas, porém persistiam cefaléia, sudorese, pés caídos, hipoestesia superficial dolorosa dos membros inferiores e reparceram as dores abdominais. Nessa data foi constatado o uso de Baygon no quarto de dormir. Este inseticida é composto de 0,50% de DDVP (organofosforado); 1,00% de 2-isopropoxifenil-metilcarbamato; ambos inibidores da colinesterase. Não conseguimos que a família deixasse de usar este inseticida no domicílio. Em janeiro de 1981 a dosagem de colinesterase no sangue continuava diminuída 12,75% (Tabela 1). Em maio de 1981 persistiam a fadiga muscular, câimbras edim inuição dos reflexos patelares e aquileus.

Data de exame	Fibular D (VCM)	Fibular E (VCM)	Sural D (VCS)	Sural E (VCS)	Cubital D (VCM)	Cubital E (VCS)	Mediano D (VCS)
20-12-1979	0	0	38	38	49	40	50
04-08-1980	0	100 ms *	31	**	59	48	46
11-11-1980	0	10	46		50	54	62
14-05-1981	44	25	40		49	60	57
02-09-1981	36	22	43		51	52	53
Controle	51,14 ± 9,45 (21)	51,14 ± 9,45 (21)	55,69 ± 9,88 (39)	55,69 ± 9,88 (39)	58,42 ± 5,09 (12)	53,25 ± 5,59 (12)	56,47 ± 6,35 (17)

* resultado do tempo de latência proximal em milisegundos (normal 11,34 ± 1,52)

** biopsiado em 09-01-80

Tabela 6 — Caso M.A. Resultados das velocidades de condução nervosa motora (VCM) e sensitiva (VCS) em metros/segundo; D = direito; E = esquerdo. Controle: resultados obtidos em pessoas normais; entre parênteses número de nervos normais examinados.

COMENTARIOS

O paciente apresentou quadro inicial neurológico complexo, no qual predominavam sinais colinérgicos, de ataxia, de polineuropatia periférica e contrações miotônicas. Os antecedentes de contato com inseticidas sugeriam uma etiologia tóxica. O exame de cromatografia gasosa afastou uma participação dos organoclorados^{9,32,44} no quadro. Os valores das colinesterases no sangue acentuadamente diminuídos (Tabela 1), confirmaram tratar-se de intoxicação pelo Parathion que como todos os inseticidas OF, inibe essas enzimas. A inibição da AchE, apesar de não ser o único mecanismo pelo qual os OF causam intoxicações, como será comentado mais adiante, certamente é o mecanismo fundamental⁴⁶. A base molecular dessa ação inibidora sobre a AchE se realiza mediante ligação covalente com a molécula ativa da serina dessa enzima³. Mediante OF-fluorescentes Amitai & col.³ confirmaram que essa ligação pode ser reversível ou irreversível dependendo do tipo de OF; quando é irreversível a AchE não é mais reativada pelas oximas quaternárias, como o Contrachion. O excesso resultante de acetilcolina (Ach) ao nível das sinapses colinérgicas seria responsável pelas alterações do EEG^{19,26} e pelos distúrbios neurovegetativos⁴⁶, como os apresentados pelo nosso paciente. A perda de peso e a cefaléia que também apresentava, são descritas em intoxicações por OF⁴³. A miose pupilar de grande valor para o diagnóstico e prognóstico dessas intoxicações pode estar ausente^{13,46} como em nosso caso.

Não encontramos na literatura consultada referências a fenômenos miotônicos neste tipo de intoxicação, como os observados em nosso paciente. Ainda que a calvície moderada e as opacificações dos cristalinos observadas sejam estigmas encontrados em formas subclínicas de distrofia miotônica, a falta de antecedentes familiares; o desaparecimento espontâneo desses fenômenos, os resultados laboratoriais, da biópsia muscular e da EMG permitiram afastar essa moléstia. Há indícios que sugerem existir distúrbios da Ach nas miotonias, pois em casos de miotonias de Thomsen¹ e de distrofias miotônicas^{1,38} se observam sinais eletrofisiológicos de padrão miastênico, que melhoram pela ação do brometo de piridostigmina^{1,2,37}, que simultaneamente acentua o fenômeno miotônico². Saraiva & Assis⁴⁷ descreveram um caso de miastenia e outro de miotonia pertencentes à mesma família. Igisu & col.²⁸ encontraram em pacientes com distrofia miotônica sinais indiretos de déficit de AchE eritrocitária. As provas de Eaton-Lambert e de estimulação seletiva de um potencial de unidade motora (Fig. 2) mostraram defeitos da transmissão neuromuscular de padrão miastênico em nosso paciente. Parece-nos que a miotonia transitória observada, dependeria do excesso de Ach, que dificultaria a repolarização das unidades motoras voluntariamente ativadas. O acúmulo de Ach explicaria também os numerosos potenciais de placas mioneurais⁵⁴ e fasciculações registrados em todos os exames de EMG (Tabela 3). Os potenciais de placa tinham forma de pontas curtas negativas, também chamados potenciais de placa em miniatura³⁷, e de pontas curtas positivas (Fig. 1), que estão diretamente relacionados com a liberação de Ach pelas vesículas pré-sinápticas³⁷. O excesso de Ach também seria capaz de despolarizar fibras musculares isoladas que se

traduziram pelos potenciais — + e + — bifásicos de menos 5 ms de duração que se registravam junto dos potenciais de placa (Fig. 1).

As fasciculações, de acordo com Ludin³⁶ seriam resultado de despolarizações espontâneas capazes de ativar por via antidrômica todas ou parte das fibras musculares de uma unidade motora. Wilcher & Warmolt⁵³ consideraram que as fasciculações são geradas sempre a nível de nervos periféricos. Esses autores apoiam suas opiniões nas conclusões de Forster & Alpers²⁰, que demonstraram mediante registros eletromiográficos que as fasciculações da esclerose lateral amiotrófica (ELA) não desaparecem depois da raquianestesia, nem pelo bloqueio anestésico de nervos periféricos. Forster e col.²¹ demonstraram que as fasciculações persistem durante um período de 6 dias em músculos cirurgicamente denervados, de pacientes afetados de ELA. Nessas duas condições as fasciculações aumentavam pela ação da prostigmina e desapareciam mediante doses não paralisantes de curare. Não conseguimos registros eletromiográficos de mioquimias²³, provavelmente por serem mais acentuadas nos músculos do tronco e quadriceps que não examinamos, e por serem um dos primeiros sinais clínicos a desaparecerem. Nos casos da literatura com estudo EMG^{5,31,43,44} somente Novak & Werneck⁴³ relataram fasciculações em um caso. Apenas registramos pontas positivas e raras fibrilações em alguns dos músculos paralisados, que desapareceram a partir de novembro de 1980 (Tabela 3). Esse achado contrastava com o trefismo normal desses músculos dependentes dos nervos fibulares (Tabela 5) e com a inexcitabilidade desses nervos durante os primeiros meses de evolução (Tabela 6). Este quadro eletrofisiológico e clínico sugeria que a causa principal dessas paralisias dependia de bloqueios da transmissão neuro-muscular. Richardson, em 1951, descreveu quadro semelhante, durante o terceiro mês de evolução do paciente mais afetado por paralisias periféricas, produzidas pelo Mipafox, de Bidstrup & Bonnell⁵, que compararam ao produzido pelo iodeto de decametônio; concluindo aquele autor que se tratava de um estado de bloqueio neuromuscular devido a despolarização das placas mioneurais. Esse paciente depois de 8 meses passou a apresentar um quadro eletromiográfico característico de degeneração axonal. Novak & Werneck⁴³ e Jager & col.³¹ encontraram em seus casos sinais de degeneração axonal.

A atividade eletromiográfica voluntária aumentou progressivamente a partir de agosto de 1980 até o último exame realizado (Tabelas 4 e 5) e era constituída por potenciais de unidades motoras de durações acentuadamente aumentadas, e de amplitudes normais ou moderadamente aumentadas, sem potenciais polifásicos de reinervação. Estas características inclusive observadas em músculos nunca afetados pelas paralisias e depois de mais de um ano de evolução, como no biceps braquial (Tabela 4), associadas a numerosa atividade espontânea excitatória e a sinais de bloqueio da transmissão neuromuscular, sugeriam distúrbios irreversíveis a nível das sinapses colinérgicas do nosso paciente, difíceis de serem explicados apenas pela intoxicação de Parathion sofrida dois anos antes. Também não tínhamos uma explicação satisfatória para a persistência dos sinais clínicos colinérgicos e para as taxas baixas de colinesterases no sangue, que persistiam depois de mais de um ano

de evolução. Em princípio atribuímos esses fatos ao uso domiciliar de Baygon, pois esse inseticida é constituído por dois inibidores da AchE. Está constatado que pessoas que sofreram intoxicações por OF, apresentam susceptibilidade anormal a esses inseticidas^{5,46}; são encontrados também níveis baixos de colinesterases em profissionais que trabalham com esses tóxicos, sem que manifestem sintomas agudos^{12,22}. Finalmente, depois de 21 meses de evolução encontramos cifras da AchE eritrocitária diminuídas e de colinesterase plasmática normais (Tabela 2). A dissociação desses resultados, de acordo com comunicação pessoal do Dr. Flávio Rodrigues Puga, indicou que nosso paciente tinha um déficit congênito de AchE que explicava a persistência dos sinais colinérgicos clínicos e eletromiográficos e a susceptibilidade a inibidores dessa enzima.

A etiopatogenia dos graves retardos das velocidades de condução nervosa motora dos nervos fibulares, dos distúrbios da sensibilidade profunda e superficial e dos retardos das velocidades de condução sensitiva (Tabela 6), apresentados pelo nosso caso, eram difíceis de relacionar com o déficit de AchE. Bidstrup & Bonnell⁵ baseados em dados clínicos e experimentais concluíram que as paralisias periféricas, se desenvolveriam quando as intoxicações são parciais e repetidas, fato constatado na literatura^{42,44,45} e em nosso caso, ainda que no caso de Jager & col.³¹ não se tenha dado essa circunstância. Johnson^{33,34} mediante métodos bioquímicos e com animais de laboratório esclareceu que os OF inibem também a maior parte das esterases localizadas nas células nervosas motoras e sensitivas, mas apenas um grupo deles tem ação neurotóxica, produzindo ataxia e paralisias tardias, Johnson³⁴ sugere que essa ação neurotóxica resultaria da hidrólise de um radical éster ou amido em consequência da fosforilação das esterases por esses OF, o que repercutiria de maneira nociva sobre o metabolismo das proteínas das células nervosas, levando-as à degeneração axonal Amitai & col.³ mediante tratamento de culturas de células nervosas embrionárias com OF-fluorescentes demonstraram que esses compostos se fixam no corço celular e prolongamentos dos neurônios e astrócitos.

Os resultados da biópsia do biceps braquial confirmam o comentado a respeito da EMG e dos resultados da curva de I/D realizada nesse músculo, pois apenas se evidenciaram fibras musculares atroficas e angulares do tipo I e II esparsamente distribuídas (Fig. 3) não se observando agrupamentos de fibras musculares do mesmo tipo. Estes achados podem ser interpretados como resultado da degeneração axonal de alguns neurônios motores, sem fenômenos de reinervação ulterior; poderiam depender também dos distúrbios da AchE produzidos ao nível das sinapses neuromusculares pelos OF, pois fibras musculares atroficas semelhantes podem ser observadas em casos de miastenia¹⁴. Namba & col.⁴² documentaram um caso de intoxicação crônica por OF com biópsia muscular, relatando sinais acentuados de atrofia de fibras musculares. Werneck & Novak⁵² mediante estudo histoquímico da biópsia muscular, encontraram sinais de denervação e de reinervação em um paciente com indícios de OF no sangue e urina, e de 5 com traços de organoclorados; em outros dois pacientes com indícios de organoclorados as biópsias realizadas

em músculos proximais foram normais. O estudo da microdissecção do nervo sural o qual tinha sua velocidade de condução nervosa moderadamente diminuída, mostrou fibras de tipo B, segundo a classificação de Dyck¹⁵, caracterizadas por irregularidades da bainha de mielina (Fig. 4-A); numerosas de tipo C, caracterizadas por desmielinização paranodal com espaços nodais alargados, de até 10 μm (Fig. 4-B) e raras do tipo G, com mielinas ovóides e regiões nos espaços internodais formando glóbulos, devido ao espessamento progressivo da bainha de mielina (Fig. 4-C). De acordo com Dyck^{15,16}, o predomínio de fibras nervosas do tipo B e C indica degeneração axonal, e a escassez de sinais de remielinização, caracterizados pela ausência de fibras F e raras do tipo G, indica uma patologia aguda. Estes achados coincidem com os resultados obtidos pela histoquímica no músculo biceps braquial e com os resultados das velocidades de condução nervosa dos nervos surais (Tabela 6), que estariam diminuídas em consequência da perda de fibras mielinizadas de grande diâmetro. A normalização ulterior dessas velocidades indicaria que a degeneração axonal seria secundária a lesões distais. Jager & col.³¹ encontraram no seu paciente intoxicado por Parathion, degeneração axonal de fibras mielinizadas de grande diâmetro. Werneck & Novak⁵² encontraram em seis biópsias de nervos surais de intoxicados por organoclorados, sinais de degeneração axonal com desmielinização segmentar secundária. Smith & Lillie⁴⁸, encontraram sinais indiretos de degeneração axonal ao nível de pontas anteriores da medula em 6 casos de necrópsias de intoxicados pelo triortocresilfosfato. Embora a EMG tenha mostrado em nosso caso sinais de degeneração de alguns axônios dos nervos fibulares, o grave retardo das velocidades de condução desses nervos (Tabela 6) sugerem distúrbios graves da bainha de mielina. Não encontramos na literatura consultada qualquer referência a estudos histológicos de nervos motores de intoxicados por OF; apenas Smith & Lillie⁴⁸ encontraram acentuadas alterações da bainha de mielina em nervos motores das necrópsias por eles estudados. Todo o exposto sugere que a ação dos OF sobre os nervos motores não deve ser idêntica àquela exercida sobre os nervos sensitivos.

Deve ser destacado que o quadro neurológico e eletrofisiológico do nosso paciente coincide com a síndrome descrita por Gamstorp e Wohlfart²³ em 1959 e por Isaacs²⁹, em 1961, que se caracteriza por contracturas musculares, distúrbios neurovegetativos, especialmente sudorese, perda de peso, atividade eletromiográfica espontânea contínua, atrofia e paralisias distais. Isaacs^{29,30} demonstrou que essa atividade muscular espontânea e contínua se originava ao nível das terminações de nervos motores, fato confirmado por Levy e col.³⁵ e Mertens & Zschocke⁴¹, postulando Isaacs^{29,30} que dependeria de um excesso de Ach a nível dessas terminações, e que provavelmente estaria associado a um defeito das membranas pós-sinápticas, em decorrência de ter observado em seus três casos uma sensibilidade anormal ao curare. Essas idéias e a etiopatogenia dessa síndrome têm sido bastante discutidas^{8,40}. Wallis & col.⁴⁹, encontraram na biópsia do nervo sural fibras nervosas degeneradas e velocidades de condução sensitivas retardadas; baseados nos antecedentes de contato com herbicida 2,4 D e OF de seu caso levantaram a hipótese de uma etiologia

tóxica para essa síndrome. Hipótese reforçada por Black & col.⁶, que encontraram na necrópsia de um recém-nascido afetado, alterações patológicas do sistema nervoso central, desmielinização de raízes nervosas, atrofia de fibras musculares e elevada concentração de metabolitos de DDT na urina; as pesquisas para Parathion e para 2,4 D foram negativas. Welch e col.⁵⁰, encontraram alterações histológicas em músculos e nervo sural de mais um caso; apoiados nestes achados defenderam que a desmielinização de nervos periféricos seria a causa da atividade espontânea contínua observada nessa síndrome.

As alterações encontradas na biópsia muscular e do nervo sural em nosso caso coincidem com os achados de Welch e col.⁵⁰. Também os sinais eletrofisiológicos de bloqueio da transmissão neuromuscular que relatamos estão de acordo com a sensibilidade ao curare observada por Isaacs^{29,30} em seus casos e com a observação de McComas³⁷ de um quadro de miastenia grave que se desenvolveu em paciente afetada por essa síndrome, depois de ser operada de timoma. Nossos achados confirmam a hipótese de Wallis & col.⁴⁹ de que a síndrome de Isaacs seria resultado de intoxicações. Nosso paciente não teve contato com herbicidas, mas como o caso de Wallis & col.⁴⁹, teve contato com OF. Estes inseticidas são difíceis de serem diretamente detectados devido a sua rápida metabolização.

Podemos concluir que o quadro clínico, eletrofisiológico, histológico e bioquímico observado em nosso paciente constitui um modelo de síndrome de Isaacs, de etiologia conhecida. Esta é resultante de um déficit congênito de AchE que o paciente apresentava e que foi agravado por intoxicações subclínicas e repetidas pelo Parathion, que seria diretamente responsável pelo quadro polineurítico, especialmente pela sintomatologia sensitiva, em consequência da inibição das neuro-esterases por esse inseticida. Confirmando-se a hipótese de Isaacs^{29,30} de que a síndrome por ele descrita depende de um excesso de Ach ao nível das terminações nervosas pré-sinápticas.

RESUMO

Estudamos um paciente com quadro clínico rebelde, produzido por intoxicação pelo Parathion. Foi observado um fenômeno miotônico transitório, não descrito na literatura revisada. A constatação de cifras de AchE eritrocitária baixas e de colinesterase plasmática normais, indicou que era portador de déficit congênito de AchE, esclarecendo-se a evolução crônica do seu quadro. O fenômeno miotônico associado ao quadro clínico, eletrofisiológico, histológico e bioquímico fazem deste paciente um modelo clínico, de etiologia conhecida, da discutida síndrome de Isaacs.

SUMMARY

Polyneuropathy caused by Parathion: clinical, electrophysiological and histological study of a case.

A case of 38 year old man who worked with organochlorinated and Parathion during 5 years is reported. His follow-up was up to 2 years. The onset of the disease was characterized by cholinergic signs, headache, loss of weight, trembling, miokimias, fasciculations, ataxia, myotonic phenomena (in hands only) and motor sensitive peripheral polyneuropathy (affecting the lower limbs symmetrically). Low concentrations of blood cholinesterases confirmed the etiology. Myotonic phenomena disappeared spontaneously 6 months after the initial observation. One year later, the concentration of erythrocyte acetylcholinesterase was found to be low and plasma cholinesterase was normal, suggesting that the patient was carrier of a congenital deficiency of acetylcholinesterase. In literature relationship between myotonia and intoxication due to organophosphorus was not found. The whole clinical picture, cholinergic symptoms, transitory myotonic phenomena and spontaneous motor activity could be explained by an excess of acetylcholine. Electromyography (EMG) in the first observation showed neuromuscular transmission blocking characterized by deficiency or absence of voluntary activity, unexcitability of fibular nerves, with fibrillations and positive peaks as described previously with Mipafox (another organophosphorus agent). During 2 years of observation numerous end-plates potentials of muscular fibres persisted in the EMG. A progressive increase in voluntary activity showed by unit motor potential of almost normal amplitude and very increased duration was observed. No potentials of reinnervation were noted. The results of EMG were explained as disturbances of neuromuscular transmission associated with moderate signs of denervation. The Eaton-Lambert's test and the stimulation of a single unit motor potential confirmed disorder of neuromuscular synapses. The histochemistry of brachial biceps showed scattered atrophic and angulated type I and II fibres. Teased-fibres preparations showed nerve fibres with B, C, and G alterations as defined by Dyck et al. indicating axonal degeneration. These results were according to velocity of sensitive conduction. The conduction velocity of fibular nerves was strongly delayed during all the evolution indicating serious disorders of motor nerves myelin. We think that intoxication by organophosphorus should not be expressed as an identical alteration of both motor and sensitive nerves. The association of myotonic phenomena with such clinical, electrophysiological and histological picture is characteristic of the Isaac's syndrome model with known etiology.

REFERÊNCIAS

1. ALONSO, J. L. — Reacciones de padrón miasténico en pacientes afectados de miotonia. Resumo. *Excerpta med. internat. Congr. Ser.* 296:69, 1973.
2. ALONSO, J. L.; BRUNONI, D. E. & PASCUZZI, L. — Distrofia miotônica. Estudo de uma família. Resumos. VII Congresso Brasileiro de Neurologia. Salvador, julho, 1976.

3. AMITAI, G.; ASHANI, Y.; SHAHAR, A.; GAFNI, A. & SILMAN, J. — Fluorescent organophosphates: Novel probes for studying aging-induced conformational changes in inhibited acetylcholinesterase and for localization of cholinesterase in nervous tissue. *Monog. neurol. Sci.*: vol. 7, pg. 70. Karger, Basel, 1980.
4. BEHMER, O. A.; TOLOSA, E. M. C. & FREITAS NETO, A. G. de — Manual de Técnicas para Histologia Normal e Patológica. Edart, São Paulo, 1976.
5. BIDSTRUP, P. L. & BONNEL, J. A. — Paralysis following poisoning by a new organic phosphorus insecticide (Mipafox). *Brit. med. J.* 1:1068, 1953.
6. BLACK, J. T.; GARCIA-MULLIN, R.; GOOD, E. & BROWNS, S. — Muscle rigidity in a newborn due to continuous peripheral nerve hyperactivity. *Arch. Neurol. (Chicago)* 27:419, 1972.
7. CHAYEN, J.; BITENSKY, L. & BUTCHER, R. G. — Practical Histochemistry. John Willey & Sons, London, 1973.
8. DA SILVA, A. B.; JAAPP, H. H.; SALDANHA, A. P. D. & HENRIQUES, F. G. — Síndrome de Isaacs: registro de um caso e revisão da literatura. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 35:139, 1977.
9. DALE, W. E.; MILES, J. W. S. & GAINES, T. B. — Quantitative method for determination of DDT metabolites in blood serum. *J. A. O. A. C.* 53:1287, 1970.
10. DAVIES, J. E.; DAVIS, J. H.; FRAZIER, D. E.; MANN, J. B.; REICH, G. A. & TOCCI, P. M. — Disturbances of metabolism in organophosphate poisoning. *Industr. Med. Surg.* 36:58, 1967.
11. DAVIGNON, L. F.; ST-PIERRE, J.; CHAREST, G. & TOURANGEAU, F. J. — A study of the chronic effects of insecticides in man. *J. Assoc. méd. canad.* 92:597, 1965.
12. DILLE, J. R. & SMITH, P. W. — Central nervous system effects of chronic exposure to organophosphate insecticides. *Aerospace Med.* 35:475, 1965.
13. DIXON, E. M. — Dilatation of the pupils in parathion poisoning. *JAMA* 163:444, 1957.
14. DUBOWITZ, V. & BROOKE, M. H. — Histological and Histochemical Stains and Reactions in Muscle Biopsy: a Modern Approach. Saunders, London, 1973.
15. DYCK, P. J. — Pathologic alterations of the peripheral nerves systems of man. *In* DYCK, P. J.; THOMAS, P. K. & LAMBERT, E. H., eds. — *Peripheral Neuropathy*. Saunders, Philadelphia, 1975.
16. DYCK, P. J.; JOHNSON, W. J.; LAMBERT, E. H. & O'BRIEN, P. C. — Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin. Proc.* 46:400, 1971.
17. DYCK, P. J. & LOFGEN, E. P. — Nerve biopsy: choice of nerve, method, symptoms and usefulness. *Med. Clin. N. Amer.* 52:885, 1968.
18. EDSON, E. F. — Blood tests to users of O.P. insecticides. *World. Crops.* 10:49, 1958.
19. ELLIOTT, H. W. & BOKUMS, J. A. — Effects of pralidoxime on electrical activity of the cat brain. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 129:443, 1968.
20. FORSTER, F. M. & ALPERS, B. J. — Site of origin of fasciculations in voluntary muscle. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 51:264, 1944.
21. FORSTER, F. M.; BORKOWSKI, W. J. & ALPERS, B. J. — Effects of denervations on fasciculations in human muscle. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 56:276, 1946.
22. GAETA, R.; PUGA, F. R. & MELLO, D. — Determinação da atividade da colinesterase em trabalhadores expostos à ação de monocrotofós, inseticida fosforado orgânico. *O Biológico (São Paulo)* 41:73, 1975.
23. GAMSTORP, I. & WOHLFART, G. — A syndrome characterized by myokymia, myotonia, muscular wasting and increased perspiration. *Acta Psychiat. scand.* 34:181, 1959.
24. GOLDIN, A. R.; RUBENSTEIN, A. H.; BRADLOW, B. A.; PATH, D.; PATH, M. C. & ELLIOTT, G. A. — Malathion poisoning with special reference to the effect of cholinesterase inhibition on erythrocyte survival. *New Engl. J. Med.* 271:1289, 1964.

25. GOLDMAN, H. & TEITEL, M. — Malathion poisoning in a 34 month-old child following accidental ingestion. *J. Pediatr.* 52:76, 1958.
26. GROB, D.; HARVEY, A. M.; LANGWORTHY, O. R. & LILIENTHAL, J. L. — The administration of di-isopropyl fluorophosphate (DEP) to man. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 81:257, 1947.
27. HOTTINGER, A. & BLOCH, H. — Ueber die spezifitat der Cholinesterase-Nemmung durch tri-o-kresylphosphat. *Helvet. chim. Acta*, 26:142, 1943.
28. IGISU, H.; ANTOKU, Y.; MAWATARI, S. & KUROIWA, Y. — Erythrocyte membrane in myotonic dystrophy. A study acetylcholinesterase. *J. neurol. Sci.* 51:199, 1981.
29. ISAACS, H. — A syndrome of continous muscle-fibre activity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 24:319, 1961.
30. ISAACS, H. — Continous muscle fibre activity in an indian male with additional evidence of terminal motor fibre abnormality. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 30:126, 1967.
31. JAGER, A. E. J.; VAN WERDEN, T. W.; HONTROFF, H. J. & de MONCHY, J. G. R. — Polineuropaty after massive exposure to Parathion. *Neurol. (Minneapolis)* 31:603, 1981.
32. JENKINS, R. B. & TOOLE, J. F. — Polyneuropathy following exposure to insecticides. *Arch. int. Med.* 113:691, 1964.
33. JOHNSON, M. K. — Organophosphorus esters causing delayed neurotoxic effects. *Arch. Toxicol. (Berlin)* 34:259, 1975.
34. JOHNSON, M. K. — Irreversible Phosphorylation of Brain Neurotoxic Esterase. *Monogr. neurol. Sci.*: vol. 7, pg. 99. Karger, Basel, 1980.
35. LEVY, J. A.; WITTIG, E. O. & FERRAZ, E. C. F. — Escleroderma associada a atividade elétrica muscular contínua. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 23:283, 1965.
36. LUDIN, H. P. — Fundamentos Fisiopatológicos de la Electromiografia. Toray, Barcelona, 1974.
37. McCOMAS, A. J. — Neuromuscular Function and Diseases. Buterworths, London, 1977.
38. McCOMAS, A. J.; CAMPBELL, M. J. & SICA, R. E. P. — Electrophysiological study of dystrophia myotonica. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat* 34:132, 1971.
39. MEJIAS, M. R. — Intoxicacion aguda por inseticidas organofosforados: estudio clínico em adultos y experimental en perros. Tese. Universidade Peruana Cayetano Heradia, Lima, 1972.
40. MENDONÇA, L. Z. — Atividade elétrica contínua de fibra muscular. *In* LEVY, J. A. ed. — Miopatias. Atheneu, São Paulo, 1978.
41. MERTENS, H. G. & ZSCHOCKE, S. — Neuromyotonia. *Klin. Wschr.* 43:917, 1965.
42. NAMBA, T.; NOLTE, C. T.; JACREL, J. & GROB, D. — Poisoning due to organophosphate inseticidas. *Am. J. Med.* 50:475, 1971.
43. NOVAK, E. M. & WERNECK, L. C. — Comprometimento neurológico por inseticidas: estudo das manifestações clínicas em 13 casos. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 35:129, 1977.
44. PETRY, H. — Polineuritis durch E.605. *Zentralbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz.* 1:86, 1951.
45. PETTY, C. S. — Organic phosphate inseticide poisoning: residual effects in two cases. *Am. J. Med.* 24:467, 1958.
46. ROCHA, E. E. M.; OLIVEIRA, F.; MORINIGO, F. & HONIGMAN, I. — Intoxicações por inseticidas. *J. bras. Med.* 23:152, 1972.
47. SARAIVA, S. & ASSIS, J. L. — Associação familiar de miastenia grave e síndrome miotônica. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 27:328, 1969.

48. SMITH, M. J. & LILLIE, R. D. — Histopathology of triorthocresyl-phosphate poisoning: the etiology of so-called ginger-paralysis (third report). Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 26:976, 1931.
49. WALLIS, W. E.; POZNAK, A. V. & PLUM, F. — Generalized muscular stiffness, fasciculations, and myokymia of peripheral nerve origin. Arch. Neurol. (Chicago) 22:430, 1970.
50. WELCH, L. H.; APPENZELLER, O. & BICKNELL, J. M. — Peripheral neuropathy with myokymia, sustained muscular contraction and continuous motor unit activity. Neurol. (Minneapolis) 22:969, 1972.
51. WELLER, R. O. & CERVÓS-NAVARRO, J. — Pathology of Peripheral Nerves. Butterworths, London, 1977.
52. WERNECK, L. C. & NOVAK, E. M. — Intoxicações por inseticidas: micro-dissecção de nervos e histoquímica de músculos em 10 casos. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 37:15, 1979.
53. WILCHER, D. O. & WARMOLTS, J. R. — Anterior horn cell diseases. In Johnson, E. W. ed. — Practical Electromyography. Williams & Wilkins, Baltimore, 1980.
54. WIEDERHOLT, W. C. — End-plate noise in electromyography. — Neurol. (Minneapolis) 20:214, 1970.
55. WILHELM, K. — Determination of human plasma colinesterase activity by adapted Ellman's method. Arch. hig. rada. 199:207, 1968.

Setor de Eletromiografia — Hospital do Servidor Público — Caixa Postal 8570 — 01000 São Paulo, SP — Brasil.