

# NEUROPATIAS PERIFÉRICAS NA INFÂNCIA

## UMA ABORDAGEM NEUROPATOLÓGICA

LEILA CHIMELLI\*

---

**RESUMO** - As neuropatias periféricas afetam as crianças mais frequentemente do que os adultos jovens e de meia idade, mas menos frequentemente do que os mais velhos. Diferem das dos adultos pela alta incidência de neuropatias hereditárias, incluindo as associadas a doenças metabólicas e degenerativas do sistema nervoso central; pela baixa incidência de neuropatias tóxicas e associadas a doenças sistêmicas; e pela menor incidência de polineuropatias crônicas adquiridas. As biópsias de nervo são indicadas se o diagnóstico não for feito com estudos clínicos, eletrofisiológicos e outros métodos de investigação, e só devem ser realizadas em laboratórios que dispõem de técnicas apropriadas para estudo do nervo. É importante conhecer o desenvolvimento do nervo periférico, a espessura da mielina e a distribuição das fibras quanto ao calibre, segundo a faixa etária. Nesta revisão são abordados os principais aspectos morfológicos das neuropatias mais frequentes na infância - formas adquiridas (inflamatórias, desmielinizantes) e hereditárias (sensitivo-motoras, sensitivo- autonômicas, atáxicas e associadas a doenças metabólicas e degenerativas).

**PALAVRAS-CHAVE:** neuropatias periféricas, infância, biópsia de nervo, morfologia.

### **Peripheral neuropathies in childhood: a neuropathological approach**

**ABSTRACT** - Peripheral neuropathies affect children more often than the young and middle age adults, but less frequently than the elderly. They differ from those in the adults because of the high incidence of hereditary neuropathies, including those associated with metabolic and degenerative disorders of the central nervous system; the low incidence of toxic neuropathies and those associated with systemic disorders; and a lower incidence of chronic acquired polineuropathies. Nerve biopsies are indicated if the diagnosis has not been made with clinical and electrophysiologic studies and other methods, and should only be performed in laboratories with appropriate techniques for the study of the nerve. It is important to know the normal development of the nerve, the thickness of the myelin sheath and the distribution of small and large fibers, according to the age. The main morphological aspects of the most frequent neuropathies in children - acquired (inflammatory, demyelinating) and hereditary (sensory-motor, sensory-autonomic, ataxic, and those associated with metabolic and degenerative disorders), are reviewed.

**KEY WORDS:** peripheral neuropathies, childhood, nerve biopsy, morphology.

---

As neuropatias periféricas afetam as crianças mais frequentemente do que os adultos jovens e de meia idade (20-60 anos), mas menos frequentemente do que os mais velhos (acima de 60 anos). As mais importantes neuropatias na infância são as hereditárias com anormalidade bioquímica desconhecida, as associadas a doenças degenerativas do sistema nervoso central (SNC) e as inflamatórias adquiridas<sup>26</sup>.

Não há muitas séries publicadas de neuropatias na infância. No entanto, as existentes diferem das dos adultos pela baixa incidência de neuropatias tóxicas e de neuropatias devidas a doenças sistêmicas, tais como câncer, diabetes e doenças vasculares do colágeno; pela alta incidência de neuropatias hereditárias, incluindo as associadas com doenças metabólicas e patologias do SNC; e pela menor incidência de polineuropatias crônicas adquiridas<sup>19</sup>.

---

Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP): \*MD, PhD, Professora Associada. Aceite: 22-março-1996.

Dra. Leila Chimelli - Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP - Avenida Bandeirantes 3900 - 14049-900 Ribeirão Preto SP - Brasil.

As biópsias só são indicadas se o diagnóstico não for feito com estudos clínicos, eletrofisiológicos e outros métodos de investigação. Elas só devem ser realizadas em laboratórios que dispõem de técnicas apropriadas para o estudo do nervo. Certas doenças determinadas geneticamente, tais como a neuropatia sensitivo-motora hereditária tipo I, a doença de Dejerine-Sottas, a neuropatia de axônios gigantes, a doença de Krabbe e a leucodistrofia metacromática, podem ter aparências diagnósticas na biópsia. Em outras condições, há predominantemente redução das fibras de grande calibre em nervos sensitivos, como na ataxia de Friedreich e na neuropatia sensitivo-motora hereditária do tipo II<sup>16,20</sup>.

#### *Desenvolvimento do sistema nervoso periférico humano*

É importante conhecer o desenvolvimento do sistema nervoso periférico para se interpretar corretamente eventuais alterações na espessura da mielina ou na distribuição das fibras quanto ao calibre, de acordo com a faixa etária<sup>19,23</sup>.

O nervo sural é o mais frequentemente estudado, desde o período fetal até o pós-natal, por ser o mais biopsiado e se conhecer melhor a sua morfologia. Demonstrou-se que, nos primeiros meses de vida, os histogramas dos diâmetros das fibras mielínicas são unimodais, com média do diâmetro axonal de cerca de 4-5  $\mu\text{m}$ . Poucas fibras de diâmetro maior que 7  $\mu\text{m}$  são evidentes no primeiro mês mas, ao final do primeiro ano, elas aparecem rapidamente e parecem alcançar valores do adulto, de 38 a 39% do total das fibras mielínicas, em cerca de 3 anos. O padrão de distribuição bimodal já começa a ser visto por volta dos 7 meses, tomando-se bem definido, como o do adulto, aos 2 anos.

Tendo começado por volta da 18a. semana de gestação, a mielinação está bem desenvolvida ao nascimento. A espessura da bainha de mielina aumenta duas a três vezes durante os 4 últimos meses de gestação. Este aumento é refletido na queda do "índice g" (razão entre o diâmetro axonal e o diâmetro total da fibra, que mede o grau de mielinação de fibras individuais) no final da gestação, mas continua mais fina que a do adulto, como demonstrado por contagem de lamelas de mielina.

### NEUROPATIAS PERIFÉRICAS MAIS FREQUENTES EM CRIANÇAS

Seguem-se alguns aspectos clínicos e morfológicos das neuropatias mais frequentes em crianças<sup>19,26</sup>, as quais estão sumariadas na Tabela.

#### FORMAS ADQUIRIDAS

*Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda* (síndrome de Guillain-Barré)<sup>19,26</sup>. É relativamente comum, sendo considerada uma doença autoimune. Ocorre em qualquer idade, já tendo sido relatados casos em crianças com até 4 meses de idade. Metade a dois terços dos pacientes referem ter tido uma doença prodrômica num período de 4 semanas antes do início da neuropatia. São geralmente doenças que afetam o trato respiratório ou, em menor frequência, infecções gastrointestinais. Fatores não específicos, como cirurgias ou doenças malignas, são muito raros em crianças. Fraqueza, principalmente dos membros inferiores, é o sintoma mais comum em quase todos os pacientes. Nos mais jovens ela pode ser interpretada como ataxia. É geralmente simétrica e pode ascender e progredir em severidade em dias ou semanas. Por definição arbitrária, todas as crianças com esta neuropatia não complicada terão alcançado o nível máximo de fraqueza com 4 semanas do início. Os casos que progridem ou recidivam após 4 semanas se enquadram na forma crônica ou recidivante. A complicação mais séria (envolvimento respiratório) é detectada em metade dos pacientes. Embora comum em crianças, a disfunção autonômica é menos grave que nos adultos. Os demais sintomas são comuns a adultos e crianças. No líquido cefalorraquidiano (LCR) há aumento do nível de proteína, sem pleocitose de mais de 10 células/mm<sup>3</sup>. Os achados eletrofisiológicos são indicativos de desmielinização segmentar. Formas axonais não são descritas, em geral associadas a um curso mais agressivo, com pior prognóstico e possível associação com infecção pelo *Campylobacter jejuni*, havendo, no entanto, a possibilidade de que a degeneração axonal possa ser secundária a um grave processo desmielinizante proximal, sendo portanto controversa a existência de formas axonais puras<sup>4,6,29</sup>. Talvez o argumento mais forte a favor da existência desta neuropatia seja a ocorrência de síndromes paralíticas agudas em crianças na China, a maioria delas com sorologia indicativa de infecção recente pelo *C. jejuni*<sup>15</sup>.

Morfologicamente, observa-se no nervo e raízes nervosas um processo inflamatório não infeccioso que causa desmielinização e ocasionalmente degeneração axonal. Há edema e infiltração por linfócitos e macrófagos e a desmielinização é mediada pelos macrófagos, cujos processos se inserem na membrana basal das células de Schwann, penetram e removem a mielina por fagocitose. O exame de fibras isoladas é o método mais eficiente para demonstrar a desmielinização segmentar. Estudos de autópsia mostram algumas alterações centrais como cromatólise de neurônios motores da medula espinhal e de núcleos de nervos cranianos<sup>19,26</sup>.

*Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica*. Menos frequente em crianças, seu reconhecimento é importante por ser potencialmente tratável. Distingue-se da forma aguda basicamente pelo

**Tabela. Neuropatias mais frequentes na infância.****Formas adquiridas**

Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré)

Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica

**Formas hereditárias**

Neuropatias sensitivo-motoras hereditárias (NSMH)

Tipo I - Doença de Charcot-Marie-Tooth (desmielinizante)

Tipo II - Doença de Charcot-Marie-Tooth (neuronal)

Tipo III - Doença de Dejerine-Sottas

Tipo neuronal com início na infância

Outras

Neuropatias sensitivas e autonômicas hereditárias (NSAH)

Tipo I

Tipo II

Tipo III (Disautonomia familiar ou doença de Riley-Day)

Tipo IV (Insensibilidade congênita à dor com anidrose)

Tipo V

Outras

Neuropatias atáxicas

Neuropatia de axônios gigantes

Ataxia de Friedreich

Neuropatias em doenças metabólicas e degenerativas do SNC

Leucodistrofias

Doença de Krabbe

Leucodistrofia metacromática

Adrenoleucodistrofia

Outras

Doenças de acúmulo lipídico

Outras neuropatias hereditárias

Distrofia neuroaxonal

Neuropatia tomacular

Neuropatia a/hipomielinizante congênita (esporádica)

curso clínico, podendo ser uma doença monofásica sub-aguda com: uma fase progressiva inicial que dura mais que 4 semanas; um curso lentamente progressivo; ou um curso recidivante ou remitente.

Existem evidências eletrofisiológicas e patológicas de desmielinização mediada por macrófagos, podendo-se observar nas biópsias, sinais de remielinização e até mesmo proliferação de células de Schwann, formando bulbos de cebola, caracterizando surtos repetidos de desmielinização e remielinização (neuropatia hipertrófica). Há exsudato seroso endoneural e sub-perineural, além de perda variável das fibras mielínicas e ocasionais agrupamentos de fibras em regeneração.

**FORMAS HEREDITÁRIAS****Neuropatias sensitivo-motoras hereditárias (NSMH)**

Uma classificação das NSMH foi introduzida por Dyck e posteriormente atualizada várias vezes, particularmente em 1984<sup>2</sup> e em 1993<sup>3</sup>. As do tipo I e II são também conhecidas como atrofia muscular peroneira ou doença de Charcot-Marie-Tooth. As bases moleculares das NSMH têm sido motivo de diversos estudos<sup>13,24</sup> por serem heterogêneas sob o ponto de vista clínico, morfológico e genético. Progressos em biologia molecular mudaram o entendimento da patogênese das NSMH. Atualmente, parece estar estabelecido que a maioria delas

está relacionada com mutações envolvendo genes que codificam as proteínas das células de Schwann, especificamente a proteína mielínica periférica (PMP22) e a proteína mielínica zero. Seguem-se as principais características e os achados morfológicos das mais frequentes<sup>2,5,13,16,19,26</sup>.

**Tipo I. Forma hipertrófica da doença de Charcot-Marie-Tooth.** De herança autossômica dominante, cujo gen está localizado no cromossomo 17, é a forma mais comum em crianças. Classicamente o início dos sintomas ocorre entre a segunda e a quarta décadas, mas muitos desenvolvem sintomas na primeira década. Em uma série de 45 casos do Brasil<sup>7</sup>, a maioria dos tipos I e II, os primeiros sinais e sintomas ocorreram na primeira ou segunda décadas. É caracterizada por fraqueza distal e desenvolvimento de atrofia muscular lenta e insidiosa. Sintomas sensitivos como dor e parestesias são incomuns, embora às vezes cursem com câimbras. Os pés são deformados, com grande arco na sola (pes cavus). É esta forma de deformidade nos pés, mais que a fraqueza, a mais frequente forma de apresentação em crianças que, em geral, têm dificuldades de caminhar sobre o calcanhar e a atrofia se estende a todo o membro. Há diminuição dos reflexos tendíneos, redução da condução nervosa motora e sensitiva nos membros e outros nervos isolados. Infreqüentemente se manifesta ao nascimento, com severa hipotonia e deformidade dos pés, retardo na aquisição das habilidades motoras, andar sobre os dedos dos pés, atrofia dos membros inferiores que, às vezes, é unilateral. Muitos casos assintomáticos são detectados por estudos neurofisiológicos após o achado de um caso na família, a qual é investigada. Estes mostram redução da condução nervosa motora e sensitiva. Deformidades espinhais, como lordose excessiva ou cifoescoliose, desenvolvem-se em cerca de 10-20% dos pacientes.

Os nervos periféricos estão espessados em cerca de 25% das crianças. Morfológicamente mostram aumento da área fascicular, redução do número e densidade das fibras mielínicas, aumento do colágeno endoneural, adelgaçamento de algumas bainhas de mielina, atrofia axonal, e presença de bulbos de cebola ao redor de muitas fibras indicando desmielinização e remielinização prévia. Os núcleos das células de Schwann são aumentados e ocasionais macrófagos são observados, com evidência, nos indivíduos mais novos, de restos mielínicos em macrófagos e células de Schwann. Em fibras dissociadas, confirma-se a desmielinização e remielinização segmentar. Evidência de perda de fibras amielínicas pode estar presente, mas menos freqüentemente em crianças. A ocorrência de lesões desmielinizantes ativas pode indicar um componente autoimune associado<sup>27</sup>.

**NSMH II: atrofia muscular peroneira tipo neuronal, forma neuronal (ou neuronal-axonal) da doença de Charcot-Marie-Tooth.** A herança é autossômica dominante e as características clínicas lembram a NSMH I, exceto pelo início mais tardio, ausência de espessamento dos nervos e fraqueza menos marcada. As velocidades de condução nervosa são mais altas que no tipo I, mas às vezes abaixo do normal e há sinais de degeneração dos neurônios motores e sensitivos periféricos.

A densidade e os números absolutos de fibras mielínicas estão reduzidos em graus variados. As fibras de grande diâmetro estão mais afetadas do que as menores. Bulbos de cebola são raros, mas grupamentos de fibras em regeneração podem ser encontrados.

**NSMH III: doença de Dejerine-Sottas.** É esporádica ou de herança recessiva, de início na infância, geralmente nos 2 primeiros anos de vida, com manifestações clínicas mais marcantes do que no tipo I. Há espessamento dos nervos na maioria dos casos e marcada redução da velocidade de condução nervosa. Também na maioria dos casos, hipotonia, retardo no desenvolvimento das etapas de aquisição das habilidades motoras ou ambos, são observados no primeiro ano de vida. O nível de proteína no LCR está geralmente elevado. O prognóstico é pior para os que se apresentam seriamente afetados no primeiro ano de vida, com dificuldades respiratórias e fraqueza generalizada. Alguns morrem nos primeiros 5 anos ou nunca andam. O grau de escoliose pode ser severo.

Na biópsia, há grande perda de fibras mielínicas com hipomielinização e desmielinização e freqüentes bulbos de cebola que são geralmente grandes e com múltiplas camadas. A área fascicular está alargada por causa do aumento do número de células e do tecido intersticial. Alguns casos desta forma, quando de aparecimento muito precoce ou até mesmo congênitos, e com pouca ou nenhuma mielina, se enquadram bem na condição de hipomielinização congênita<sup>8</sup> descrita adiante.

**NSMH do tipo neuronal com início na infância.** É uma forma grave de atrofia muscular peroneira, parecendo ser doença geneticamente heterogênea com prognóstico pior que a NSMH tipo II. Caracteriza-se por herança autossômica recessiva ou, menos freqüentemente, dominante; início da fraqueza nos primeiros 5 anos, com progressão rápida, geralmente para quase completa paralisia abaixo dos cotovelos e joelhos por volta da segunda década; são alterações sensitivas moderadas na maioria dos casos e estudos eletrofisiológicos compatíveis com uma polineuropatia degenerativa axonal.

Histologicamente, há atrofia e degeneração dos neurônios periféricos sensitivos e motores, marcada redução da densidade das fibras mielínicas, sobretudo as de grande calibre, sem evidência de desmielinização ou degeneração axonal ativa. Em alguns casos há sinais de regeneração e de perda de fibras amielínicas.

Outras formas mais raras incluem a *neuropatia motora hereditária distal*, ou forma espinhal de doença de Charcot Marie Tooth, e variantes clínicas da NSMH I como a *atrofia escápulo peroneal*, a *síndrome de Roussy-Levy* e a *neuropatia sensitivo motora hereditária com espasticidade ou paraplegia espástica (NSMH tipo V)*, também conhecida como atrofia muscular peroneira com envolvimento piramidal.

### Neuropatias sensitivas

Neuropatias sensitivas nas crianças são raras, mesmo as hereditárias, que são conhecidas como *neuropatias sensitivas e autonômicas hereditárias (NSAH)*. São classificadas em 5 subtipos de acordo com a idade de início, curso, sintomas, tipos de herança e características patológicas<sup>1,3,19,20,26</sup>.

**NSAH tipo I.** Tem herança autossômica dominante, início insidioso após a primeira década, podendo iniciar na infância. Há insensibilidade à dor e, em menor grau, às outras modalidades sensitivas, assim como redução da sudorese, principalmente nas porções distais dos membros inferiores. Há tendência à ulceração dos pés, resultando, em alguns casos, infecção e subsequente deformidade dos pés; leve a moderada fraqueza distal; hiporreflexia dos membros superiores; velocidade de condução motora normal ou levemente reduzida, mas alteração da condução sensitiva em severidade variável.

No nervo sural há marcada redução das fibras amielínicas, um grau menor nas mielínicas de pequeno calibre e apenas uma leve redução das de grande calibre. Há degeneração das raízes espinhais posteriores e gânglios espinhais.

**NSAH tipo II.** Tem herança autossômica recessiva, início na infância com acropatia mutilante, fraturas frequentemente não reconhecidas, marcada perda sensitiva afetando todas as modalidades superficiais, mais intensas distalmente nos membros. Nota-se ausência ou diminuição dos reflexos tendíneos nos 4 membros, às vezes anidrose distal, não tanto como no tipo IV, e grave redução da velocidade de condução sensitiva, estando a motora normal.

No nervo sural há redução da área fascicular, perda acentuada ou total das fibras mielínicas, com relativa preservação das amielínicas, as quais podem estar normais ou apenas levemente reduzidas.

**NSAH tipo III. Disautonomia familiar ou doença de Riley Day.** É autossômica recessiva, observada em judeus, embora formas esporádicas em não judeus tenham sido relatadas. Em geral há história sugerindo distúrbio neurológico como dificuldade para se alimentar desde o nascimento, acompanhado de ausência de lágrimas quando estimulado<sup>5</sup>, reflexos tendíneos ausentes ou hipotativos, reflexos corneanos ausentes, hipotensão postural, labilidade emocional, relativa indiferença à dor, ausência das papilas fungiformes na língua e ausência de reação com histamina intradérmica. A velocidade de condução nervosa motora e sensitiva está normal ou levemente reduzida.

As alterações patológicas estão principalmente nas estruturas autonômicas. Há fibras mielínicas tumefeitas, fragmentação mielínica com fagocitose na substância reticular da ponte e do bulbo; perda neuronal na coluna intermédio-lateral da medula espinhal; perda de fibras nos tratos espino-talâmicos lateral e ventral, colunas posteriores e tratos espino-cerebelares; perda de células de Purkinje e redução dos neurônios dos gânglios sensitivos e simpáticos. Os gânglios parassimpáticos são afetados de forma variável e as terminações catecolamínicas estão ausentes na pele. No nervo sural há redução principalmente das fibras mielínicas de pequeno calibre e amielínicas.

**NSAH tipo IV ou insensibilidade congênita à dor com anidrose.** Caracteriza-se por: herança aparentemente autossômica recessiva; evidência de desordem desde a infância, geralmente com febres altas secundárias à anidrose do tronco; ausência de sensibilidade à dor, periférica e visceral; incapacidade de distinguir frio do quente; injúrias em extremidades e estruturas orais, geralmente com automutilação; preservação dos reflexos tendíneos profundos; leve retardo mental.

No nervo sural há marcada diminuição de fibras mielínicas e amielínicas, principalmente as últimas. Um caso em nosso meio foi relatado por Rosemberg et al.<sup>21</sup>.

**NSAH tipo V ou neuropatia sensitiva congênita com perda seletiva de fibras mielínicas de pequeno calibre.** De início na preconce infância, a herança é incerta, mas presumivelmente recessiva. Há lesões de extremidades, insensibilidade à dor e temperatura nos membros, mas com preservação da resposta aos estímulos mecânicos e táteis; preservação da força muscular e reflexos tendíneos profundos; anidrose distal; condução nervosa sensitiva e motora normal, e uma perda seletiva de fibras mielínicas de pequeno calibre no nervo sural.

**Outras neuropatias sensitivas:** neuropatia sensitiva e autonômica transmitida de forma recessiva ligada ao X; neuropatia sensitiva congênita com displasia esquelética; insensibilidade à dor autossômica dominante com mielino patia hiperplásica; neuropatia sensitiva hereditária com paraplegia espástica.

## Neuropatias atáxicas

Ataxia sensitiva não é incomum em várias neuropatias, mas é em geral mascarada pelas outras apresentações clínicas como fraqueza e deformidade. No entanto, há duas condições que afetam as crianças em que ataxia é geralmente a forma de apresentação e é a mais proeminente manifestação clínica. São elas a neuropatia de axônios gigantes e a ataxia de Friedreich, ambas com alterações associadas no SNC<sup>19,20,26</sup>.

**Neuropatia de axônios gigantes.** É uma condição autossômica recessiva, embora muitos casos sejam esporádicos, havendo uma desordem dos filamentos intermediários celulares envolvendo muitos tecidos. Ocorre nos primeiros 7 anos de idade, raramente ao nascimento, a maioria com retardo na aquisição das habilidades motoras, sendo outros normais, até aparecerem distúrbios da marcha que fica desajeitada, seguida de fraqueza progressiva, inicialmente nos membros inferiores e depois nos superiores. Apresentam ainda fala arrastada, baixa estatura, envolvimento de nervos cranianos e, em vários casos, cabelos muito ondulados. Evoluem para um quadro de degeneração espinho-cerebelar, escoliose, paraplegia e muitos estão em cadeira de rodas ou morrem na segunda ou terceira décadas. A velocidade de condução nervosa é geralmente normal ou levemente reduzida e os potenciais de ação sensitivos em geral ausentes, sugerindo neuropatia axonal degenerativa.

Achados de autópsia incluíram numerosas fibras de Rosenthal no cérebro e medula espinhal, uma axonopatia distal envolvendo os tratos córtico-espinhal, pedúnculos cerebelares médios e colunas posteriores e degeneração olivo-cerebelar. Axônios gigantes estão presentes difusamente. O nervo sural mostra numerosas tumefações axonais, redução da densidade das fibras mielínicas e amielínicas. As tumefações axonais medem até 50 µm de diâmetro e a mielina está anormalmente fina; ao redor de algumas fibras há bulbos de cebola<sup>12,20</sup>. Ao microscópio eletrônico, os esferóides axonais consistem de neurofilamentos compactados com poucos ou nenhum neurotúbulo ou outras organelas<sup>25</sup>.

**Ataxia de Friedreich.** A principal característica clínica desta doença, a ataxia, é primariamente sensitiva, pelo menos inicialmente, por causa do envolvimento dos tratos aferentes espinho-cerebelares. Mais tardiamente no curso da doença, o componente cerebelar da ataxia assume maior importância. A transmissão é autossômica recessiva. O início dos sintomas é em média entre 8 e 11 anos nas várias séries, embora o andar desajeitado já tenha sido notado aos 4 ou 5 anos. Funções manuais mais finas ficam progressivamente mais difíceis e alguns deixam de andar ao fim da segunda década. Há também arreflexia nos membros inferiores, disartria, sinais de envolvimento das colunas posteriores e fraqueza muscular com ou sem hipotonia. Cardiomiopatia está frequentemente associada embora, em crianças, esta seja geralmente assintomática; os sintomas são em geral dor torácica, dispnéia, taquicardia, podendo ser a causa de morte em 1/3 dos pacientes. Estudos neurofisiológicos mostram velocidade de condução sensitiva reduzida ou ausente que se correlaciona com a perda das fibras mielínicas de grande diâmetro dos nervos sensitivos<sup>19,26</sup>.

A alteração patológica mais importante ocorre nos processos centrais e periféricos das células dos gânglios das raízes dorsais. Estudos morfológicos em autópsias mostraram atrofia da medula espinhal, coluna posterior retraída e degenerada, perda de fibras do fascículo *gracilis*, menor no *cuneatus*, degeneração dos tratos piramidais, da coluna de Clarke e do trato espinho-cerebelar. No tronco cerebral há perda neuronal e gliose dos núcleos *gracilis* e *cuneatus* e, no cérebro, perda de neurônios piramidais do córtex motor. A substância branca do cerebelo é glídica, há degeneração dos pedúnculos cerebelares superiores e degeneração dos núcleos denteados. O nervo sural mostra redução da densidade e do número total das fibras mielínicas, as de grande diâmetro particularmente afetadas, além de degeneração axonal. A perda de fibras é progressiva, geralmente correlacionando-se com a gravidade clínica da doença. O coração geralmente é aumentado com algum grau de hipertrofia, fibrose difusa e degeneração das fibras miocárdicas<sup>16,19,20</sup>.

## Neuropatias em doenças metabólicas e degenerativas

Há numerosas doenças metabólicas e degenerativas em que o nervo periférico também está acometido<sup>16,19,20,26</sup>.

### Leucodistrofias

**Leucodistrofia de células globóides (doença de Krabbe).** Dominam os sintomas do SNC como regressão do desenvolvimento, hipertonicidade e convulsões. Nos nervos motores há redução da velocidade de condução em cerca de 50% dos casos.

No nervo sural há redução da densidade das fibras mielínicas, com evidência de desmielinização segmentar e ocasionais formações em bulbo de cebola. Ao microscópio eletrônico há inclusões prismáticas alongadas no citoplasma de células de Schwann e macrófagos. Como a doença pode ser diagnosticada pela deficiência de

enzima (galactosilceramida galactosidase) em leucócitos, fibroblastos da pele e cultura de células amnióticas, a biópsia de nervo geralmente não é indicada.

**Leucodistrofia metacromática.** Pelo menos 5 variantes desta desordem foram descritas, todas com envolvimento do nervo periférico: a) infantil tardia, b) juvenil, c) tipos dos adultos, d) deficiência de múltiplas sulfatases, e) variante AB, na qual há deficiência do ativador da sulfatase cerebrosídeo. Nas duas primeiras, mais comuns, o quadro clínico é dominado por demência, ataxia, espasticidade e hiperreflexia. A neuropatia é em geral clinicamente leve e melhor demonstrada eletrofisiologicamente. A velocidade de condução nervosa é lenta. Na maioria das formas o diagnóstico pode ser confirmado pela pesquisa de aril sulfatase A e B e sulfatase cerebrosídeo em leucócitos ou culturas de fibroblastos.

No nervo sural há redução da densidade das fibras mielínicas, com evidência de desmielinização crônica. Muitas bainhas de mielina são finas com contornos distorcidos e irregulares. Observa-se material granular densamente corado na região perinuclear das células de Schwann, macrófagos e fibroblastos, que é metacromático na coloração pelo cresil violeta ou azul de toluidina, e eletrão-denso, lamelar ou membranoso e limitado por membrana única, ao microscópio eletrônico, sugerindo origem lisossomal. A biópsia de nervo pode ser importante em casos que se apresentam com a forma de síndrome neuropática pura e na variante AB, na qual os níveis de sulfatase estão normais mas o sulfatídeo se acumula por causa da possível deficiência do ativador da sulfatase cerebrosídeo.

**Adrenoleucodistrofia.** Três categorias principais são reconhecidas: a clássica ligada ao cromossomo X, herdada recessivamente, a adrenomieloneuropatia e a de início precoce, ou forma conatal, transmitida por herança autossômica recessiva.

A forma clássica em geral não se acompanha de sinais clínicos ou eletrofisiológicos de neuropatia periférica. No entanto, inclusões citoplasmáticas representadas por fendas alongadas circundadas por membrana, e lamelas circundadas por grânulos de glicogênio, semelhantes às observadas no córtex adrenal, podem ocasionalmente ser detectadas em células de Schwann. Mulheres portadoras podem desenvolver paraparesia espástica ou leve neuropatia periférica.

Na adrenomieloneuropatia, uma neuropatia distal esta associada à paraparesia espástica progressiva, mas só ocasionalmente se manifesta em crianças. Na biópsia de nervo nestes casos há perda de fibras mielínicas e amielínicas, aumento no colágeno endoneural e bulbos de cebola. Inclusões citoplasmáticas podem estar presentes nas células de Schwann.

A forma conatal é uma desordem peroxisomal caracterizada por convulsões, hipotonia e retardo no desenvolvimento e a neuropatia aparece em 30 a 50 % dos casos, com leve desmielinização, e sem inclusões em células de Schwann.

**Síndrome de Cockayne.** É uma forma de progeria herdada recessivamente, com microcefalia, nanismo, retardo mental e uma forma incomum de leucodistrofia com calcificação intracraniana, podendo apresentar neuropatia desmielinizante associada<sup>2</sup>. As células de Schwann contêm inclusões granulares lisossomais.

### Doenças de acúmulo lipídico

São abordadas brevemente algumas doenças que podem determinar neuropatia periférica<sup>16,19,20,26</sup>.

**Doença de Fabry.** É recessiva ligada ao X, com início sintomático nas três primeiras décadas, episódios sintomáticos de dor em queimação nos pés e membros inferiores, erupção cutânea característica na região perineal (*angiokeratoma corporis diffusum*), eventual acidente vascular cerebral e frequente insuficiência renal crônica. Deve-se a deficiência da enzima tri-hexosidase ceramida, com deposição do lipídeo tri-hexosídeo em numerosos tecidos como pele, rim, estruturas vasculares, coração e sistema nervoso.

O nervo periférico é levemente envolvido com discreta redução de fibras mielínicas de pequeno calibre e amielínicas, e acúmulos lipídicos em células de Schwann, perineurais e endotélio vascular. Degeneração axonal e desmielinização segmentar já foram observadas. Ao microscópio eletrônico o material acumulado consiste de inclusões lameladas concêntricas conhecidas como "Zebra bodies".

**Doença de Niemann-Pick (lipidose esfingomielínica).** Neuropatia ocorre raramente na variedade infantil, com perda de fibras mielínicas e adelgaçamento da bainha mielínica. Nas células de Schwann, fibroblastos e macrófagos endoneurais, além de células endoteliais, há numerosas inclusões lisossomais multilobuladas eletrônicas, além de estruturas membranosas concêntricas, presentes em células de Schwann<sup>9</sup>.

**Doença de Gaucher.** Há deficiência da enzima lisossomal glicocerebrosidase, acumulando-se cerebrosídeos no sistema retículo endotelial. O nervo periférico está envolvido apenas na variante infantil, com infiltração nas células de Schwann e histiócitos sem perda de fibras ou desmielinização.

*Doença de Farber (lipogranulomatose).* É rara, começa na infância com lesões granulomatosas contendo ceramida, no tecido subcutâneo, articulações, linfonodos e outras vísceras. Os neurônios do cérebro e medula espinal acumulam ceramida e gangliosídeos por deficiência de ceramidase. No nervo periférico há perda de axônios e presença de inclusões grandes, redondas ou ovais, circundadas por membranas em células de Schwann e histiócitos.

*Doença de Refsum (por acúmulo de ácido fitânico).* Tem como características uma herança autossômica recessiva, início dos sintomas da primeira a terceira décadas, degeneração retiniana pigmentar, polineuropatia crônica, ataxia cerebelar, surdez, cardiomiopatia e ictiose. Há redução da condução nervosa motora e sensitiva e evidência de uma neuropatia desmielinizante hipertrófica com evidente formação de bulbos de cebola, principalmente nos troncos nervosos proximais. Ao microscópio eletrônico notam-se inclusões lipídicas citoplasmáticas e inclusões paracristalinas intramitocondriais.

*Gangliosidose generalizada (GM1) e doença de Tay-Sacks (GM2).* Ambas sem evidência clínica de neuropatia mas com inclusões em células de Schwann na primeira e inclusões multilamelares em fibras amielínicas na doença de Tay-Sacks.

*Lipofuscinoses ceróide neuronal.* Há também relatos de inclusões em células de Schwann, por vezes cursando com polineuropatia<sup>28</sup>.

*Xantomatose cérebro-tendínea.* Há acúmulos de colesterol e colestanol em tendões, neurônios e pulmões. De início infantil tardio, pode apresentar neuropatia hipertrófica desmielinizante, com acúmulos lipídicos em células de Schwann além de macrófagos xantomatosos.

*Encefalomiopatia necrosante sub-aguda ou doença de Leigh.* Há evidências de neuropatia com sinais de desmielinização e perda axonal focal<sup>10</sup>.

*Outras doenças metabólicas e degenerativas da infância* que podem vir acompanhadas de neuropatia periférica incluem o diabetes, a porfiria, abetalipoproteinemia, analfalipoproteinemia (doença de Tangier), ataxia telangiectásica, síndrome de Chediak Higashi, xeroderma pigmentoso, miopatias mitocondriais e outras<sup>19,26</sup>.

#### **Outras neuropatias hereditárias<sup>16,19,26</sup>**

*Distrofia neuroaxonal.* Doença autossômica recessiva de início geralmente no segundo ano de vida com dificuldade progressiva da marcha e fraqueza. Há hipotonia e espasticidade, demência progressiva, cegueira, atrofia óptica e morte em poucos anos.

Patologicamente há esferóides axonais compostos ultraestruturalmente de agregados de membranas lisas e túbulos em várias regiões do cérebro. O nervo sural pode mostrar tumefações axonais com focos de degeneração axonal. Os esferóides axonais podem ser observados com maior frequência em nervos motores intramusculares do que no sural<sup>17</sup>.

*Neuropatia com susceptibilidade a paralisia por pressão (neuropatia tomacular).* De herança autossômica dominante, os sintomas se iniciam, em 50% dos casos, na primeira e segunda décadas. Os pacientes apresentam paralisias por pressão recorrentes, frequentemente relacionadas com traumas triviais. São mononeuropatias recorrentes simples ou múltiplas, com redução da velocidade de condução nervosa motora e sensitiva e os característicos achados no nervo sural, representados por tomáculos ou tumefações da bainha de mielina, semelhantes a salsichas, e desmielinização segmentar. Há casos com características clínicas atípicas e evoluções crônicas indicando a heterogeneidade clínica da neuropatia tomacular, que só pode ser corretamente diagnosticada através de biópsia do nervo<sup>14</sup>.

*Neuropatia a/hipomielinizante congênita (esporádica).* É uma neuropatia grave, que se torna manifesta no período neonatal com hipotonia, marcada fraqueza distal, atrofia, arreflexia e acentuada redução da velocidade de condução nervosa motora. Há dificuldade de deglutir, sugar e respirar, aparente logo após o nascimento. Nesta condição, as células de Schwann parecem ser incapazes de formar ou manter a mielina. De acordo com o curso clínico, existem duas formas: 1) subtipo maligno e letal, rapidamente fatal, com quase total falta de mielina (sem bulbos de cebola), tendo sido relatada hipomielinização central; 2) sub-tipo Lyon, menos severa, o curso clínico evolui com sobrevida, desenvolvimento mental normal e séria incapacidade motora. Há perda de fibras mielínicas principalmente as de grande calibre e à microscopia eletrônica há fibras sem mielina, com mielina fina e bulbos de cebola. Há evidências de que a pobre mielinação nesta doença seja devida a verdadeira "hypo"-mielinização e não o resultado de desmielinização<sup>18</sup>. Relata-se também hipomielinização central associada à periférica<sup>11</sup>.



## REFERÊNCIAS

1. Dyck PJ. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (eds). *Peripheral neuropathy*. Ed2. Philadelphia: WB Saunders, 1984:1557-1599.
2. Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. In Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (eds). *Peripheral neuropathy*. Ed2. Philadelphia: WB Saunders, 1984:1600-1655.
3. Dyck PJ. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF. *Peripheral neuropathy*. Ed3. Philadelphia: WB Saunders, 1993:1065-1093.
4. Dyck PJ. Is there an axonal variety of GBS? *Neurology* 1993;43:1277-1280.
5. Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney JA. Hereditary motor and sensory neuropathies. In Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF. *Peripheral neuropathy*, Ed3. Philadelphia: WB Saunders, 1993:1094-1136.
6. Feasby TE, Hahn AF, Brown WF, Bolton CF, Gilbert JJ, Koopman WJ. Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barré syndrome: evidence of two different mechanisms? *J Neurol Sci* 1993;116:185-192.
7. Freitas MRG, Nascimento OJM, Freitas GR. Doença de Charcot-Marie-Tooth: estudo clínico de 45 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 1995;53:545-551.
8. Gabreëls-Festen AAWM, Gabreëls FJM, Jennekens FGI, Janssen-Van-Kempen TW. The status of HMSN type III. *Neuromuscul Disord* 1994;4:63-69.
9. Hahn AF, Gilbert JJ, Kwarciak C, Gillett J, Bolton CF, Rupa CA, Callahan JW. Nerve biopsy findings in Niemann-Pick type II (NPC). *Acta Neuropathol (Berl)* 1994;87:149-154.
10. Jacobs JM, Harding BN, Lake BD, Payan J, Wilson J. Peripheral neuropathy in Leigh's disease. *Brain* 1990;113:447-462.
11. Johnson MD, Glick AD, Whetsell WO Jr. Central hypomyelination associated with congenital hypomyelinating polyneuropathy: report of an autopsy case. *Clin Neuropathol* 1989;8:28-34.
12. Kumar K, Barre P, Nigro M, Jones MZ. Giant axonal neuropathy: clinical, electrophysiologic, and neuropathologic features in two siblings. *J Child Neurol* 1990;5:229-234.
13. Lupski JR, Garcia CA. Molecular genetics and neuropathology of Charcot-Marie-Tooth disease type IA. *Brain Pathol* 1992;2:337-349.
14. Malandrini A, Guazzi GC, Federico A. Sensory-motor chronic neuropathy in two siblings: atypical presentation of tomaculous neuropathy. *Clin Neuropathol* 1992;11:318-322.
15. McKhann GM, Comblath DR, Griffin JW, Ho PW, Li CY, Jiang Z, Wu HF, Vhaori G, Liu Y, Jou LP, Liu PC, Gao CY, Mao JY, Blaser MJ, Mishu B, Asbury AK. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 1993;33:333-342.
16. Midroni G, Bilbao JM. *Biopsy diagnosis of peripheral neuropathy*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1995.
17. Miike T, Ohtani Y, Nishiyama S, Matsuda I. Pathology of skeletal muscle and intramuscular nerves in infantile neuroaxonal dystrophy. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986;69:117-123.
18. Nara T, Akashi M, Nonaka I, Nakanishi Y, Hamano S, Ochiai Y, Tsuzura S. Muscle and intramuscular nerve pathology in congenital hypomyelination neuropathy. *J Neurol Sci* 1995;129:170-174.
19. Ouvrier RA, McLeod JG, Pollard JD. *Peripheral neuropathy in childhood: the International Review of Child Neurology*. New York: Raven Press, 1990.
20. Richardson EP Jr, De Girolami U. *Pathology of the peripheral nerve*. Philadelphia: WB Saunders, 1995.
21. Rosemberg S, Marie SK, Kliemann S. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV). *Pediatr Neurol* 1994;11:50-56.
22. Sasaki K, Tachi N, Shinoda M, Satoh N, Minami R, Ohnishi A. Demyelinating peripheral neuropathy in Cockayne syndrome. *Brain Develop* 1992;14:114-117.
23. Schroder JM, Bohl J, Von Bardeleben U. Changes in the ratio between myelin thickness and axon diameter in human developing sural, femoral, ulnar, facial and throchlear nerves. *Acta Neuropathol (Berl)* 1988;76:471-483.
24. Snipes GJ, Suter U. Molecular basis of common hereditary motor and sensory neuropathies in humans and in mouse models. *Brain Pathol* 1995;5:233-247.
25. Taratuto AL, Sevlver G, Saccoliti M, Caceres L, Schultz M. Giant axonal neuropathy (GAN): an immunohistochemical and ultrastructural study report of a Latin American case. *Acta Neuropathol (Berl)* 1990;80:680-683.
26. Vital A, Vital C. *Peripheral neuropathies*. In Duckett S, (ed) *Pediatric neuropathology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:767-784.
27. Vital A, Vital C, Julien J, Fontan D. Occurrence of active demyelinating lesions in children with hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) type I. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992;84:433-436.
28. Wisniewski KE, Madrid RE, Dambaska M, Rapin I, Pullarkat R, Sklower S. Spino-cerebellar degeneration with polyneuropathy associated with ceroid lipofuscinosis in one family. *J Child Neurol* 1988;3:33-41.
29. Yokota T, Kanda T, Hirashima F, Hirose K, Tanabe H. Is the acute axonal form of Guillain-Barré syndrome a primary axonopathy? *Muscle & Nerve* 1992;15:1211-1213.