



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESTUDO MORFOMÉTRICO DO NERVO SURAL NA
POLIRRADICULONEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATÓRIA
CRÔNICA IDIOPÁTICA

Ribeirão Preto – SP

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



JOAO NATEL POLLONIO MACHADO

ESTUDO MORFOMÉTRICO DO NERVO SURAL NA
POLIRRADICULONEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATÓRIA
CRÔNICA IDIOPÁTICA

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutor, pelo curso de Pós-
Graduação em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Neurologia.

Orientador: Prof. Dr. Amilton Antunes Barreira

Ribeirão Preto – São Paulo

2009



Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Natel, João Pollonio Machado

Estudo morfométrico do nervo sural na Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica Idiopática. Ribeirão Preto - SP, 2009.

88p. :

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Barreira, Amilton Antunes

1. Biópsia. 2. Nervo sural. 3. PDIC. 4. Prognóstico.
5. Morfometria.



Nome: NATEL, João Pollonio Machado

Título: Estudo morfométrico do nervo sural na polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica idiopática

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a
obtenção do título de Doutor, pelo Curso de pós-
graduação em Ciências Médicas.
Área de Concentração: Neurologia.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____



AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, pela excelência do programa de pós-graduação, notadamente pela dedicação e competência do seu corpo docente e funcionários.

A Fundação Universidade Regional de Blumenau, pela oportunidade à realização do curso de doutorado.

A Sr. Renato Meirelles da Silva, pela inestimável cooperação e incentivo em todas as etapas desta tese.

Ao Sr. Geraldo Cássio dos Reis e a Profa. Dra. Silvia Modesto Nassar pela importante participação na estatística .

Minha família, Clarisse, Juan, Vitor, Ettore, Júlia, Valentina.



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAN	American Academy of Neurology
EFNS/PNS	European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society.
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group.
IGIv	Imunoglobulina intravenosa
LCR	Liquor cefalorraquidiano.
LNAE	Laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental.
PDIC	Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica
PDICI	Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica Idiopática.



RESUMO

NATEL, J. P. M. **Estudo morfométrico do nervo sural na polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica idiopática.** 2009. 88 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

A síndrome da polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica é uma desordem adquirida do nervo periférico, usualmente responsiva ao tratamento. Avaliamos, retrospectivamente, dados clínicos, laboratoriais, eletrofisiológicos e biópsias do nervo sural de 38 pacientes com PDIC idiopática. Nossos objetivos foram a descrição dos achados morfométricos, a existência de possíveis grupos de anormalidades à morfometria e as possíveis correlações destas anormalidades com parâmetros clínicos, laboratoriais, eletrofisiológicos e resposta ao tratamento. O critério INCAT foi empregado para o diagnóstico. A média de idade foi de 42,7 anos, predomínio do sexo masculino. A apresentação clínica mais freqüente foi sensitivomotora, com fraqueza motora (95%), hipo ou arreflexia (92%), perda sensitiva de fibras grossas (79%). O curso foi progressivo em 79% e recidivante em 21% dos casos. Grave incapacidade motora ocorreu em 65% dos casos. A eletroneuromiografia mostrou padrão desmielinizante em 47%, desmielinizante e axonal em 45% e axonal em 8%. Hiperproteinorraquia foi observada em 42%. À microscopia de luz, 50% das biópsias foram desmielinizantes, 45% desmielinizante e axonal e 5% predominantemente axonal. Formação de bulbo de cebola ocorreu em 18%, infiltrados celulares em 10% e edema endoneural em 5%. Os pacientes com PDIC, apresentaram redução em 66% do número de fibras mielínicas e 55% na densidade de fibras mielínicas. Identificamos três grupos de acordo com a razão g: desmielinizante, axonal e intermediário, com freqüências de 50%, 40% e 10%. As anormalidades histológicas qualitativas e morfométricas não se correlacionaram com os padrões eletrofisiológicos ou com as características clínicas ou resposta ao tratamento. No grupo desmielinizante na razão g apresentou diferença significativa relacionada à hiperproteinorraquia. A biópsia do nervo sural não tem valor preditivo para resposta ao tratamento e deve ser reservada nos casos suspeitos de PDIC, nos quais os estudos eletrofisiológicos e liquóricos são inconclusivos para o diagnóstico.

Palavras chave: Biópsia, Nervo Sural, PDIC, Morfometria, Prognóstico.



ABSTRACT

NATEL, J. P. M. **Morphometric study of sural nerve in idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.** 2009. 88 f Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

The syndrome of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is an acquired disorder of the peripheral nerve, usually responsive to treatment. The objective of the study was to determine the diagnostic value of morphometric in sural nerve biopsy of patients with idiopathic CIDP. We investigated sural nerve specimens taken between 1989 and 2008, from 38 patients who fulfilled INCAT criteria for CIDP. The mean age was 42.7 years, male predominance, and mean follow-up of 48 months. The most frequent symptoms were motor weakness (95%), hypo or areflexia (92%), large fiber sensory loss (79%) usually involved all four limbs; progressive course in 79% and relapsing in 21% of cases. Electromyography patterns were demyelinating in 47%, demyelinating and axonal in 45% and axonal in 8%. Spinal fluid protein levels was elevated in 42%. Sural nerve biopsy showed purely demyelinating lesions in 50%, mixed demyelinating and axonal lesions in 45% and 5% had predominantly axonal lesions. Axonal loss was a common finding, with 55% of the patients retaining less than a half of the normal density of fibres. The onion bulb formations occurred in 18%, cellular infiltrates in 10% and endoneurial edema in 5%. In the morphometric studies of sural nerve, abnormalities of g ratio and diameter histograms defined three groups: demyelinating (g ratio $>0,7$; histogram unimodal), axonal (g ratio $<0,5$; histogram bimodal), and normal (g ratio $0,6$; histograms bimodal), with frequencies of 50%, 40% and 10%. The histograms of the axon diameter of myelinated fibres were unimodal in all groups. The quantitative histological abnormalities were not correlated with any clinical features, electrophysiological patterns or response to treatment. The morphometric demyelinating group showed a significant difference related to protein concentration ($p<0,48$). We concluded that sural nerve biopsy is of limited diagnostic value in CIDP, and should be reserved for patients with clinical features of CIDP in which electrophysiological studies and cerebrospinal not sufficient for diagnosis.

Keywords: Biopsy, Sural Nerve, CIDP, Morphometry, Prognosis.

SUMÁRIO



1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	22
3	MÉTODO	25
4	RESULTADOS	35
5	DISCUSSÃO	55
6	CONCLUSÕES	73
	REFERÊNCIAS	75
	ANEXO	86



1 INTRODUÇÃO

A polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) é uma desordem heterogênea do sistema nervoso periférico, de evolução progressiva ou recidivante, cujo substrato é uma desmielinização imunomediada do nervo periférico ou das raízes espinhais motoras. (LATOVA, 2002; BAROHN et al., 1989; DYCK; PRINEAS; POLLARD, 1993).

Na sua forma clássica apresenta um quadro de fraqueza progressiva, perda da sensibilidade e arreflexia, com curso recidivante ou progressivo; anormalidades eletrofisiológicas compatíveis com desmielinização primária, dissociação albuminocitológica no líquido, e na biópsia do nervo periférico achados histopatológicos compatíveis com inflamação, desmielinização e remielinização.

Aspectos históricos:

Austin (1958) chamou a atenção para a existência de casos de neuropatia simétrica, recorrente, adquirida, de curso flutuante, e responsiva aos corticosteróides. Revisou trinta casos, até então descritos na literatura, e acrescentou dois próprios. Um dos pacientes apresentou vinte recorrências em cinco anos, com recuperação completa entre eles. Observou a progressividade durante a idade adulta, o quadro clínico predominantemente motor, simétrico e distal, o espessamento de nervos periféricos, a elevação protéica no líquido cefalorraquidiano (LCR) e, que nos estudos eletrofisiológicos demonstravam a presença de bloqueio parcial da condução motora e desnervação parcial, associada à grave perda axonal.

Dyck et al. (1968) relataram dois casos de uma neuropatia recidivante crônica com hiperproteinorraquia, sendo que, em um, houve resposta ao tratamento com o uso de corticosteróide e recidiva após a retirada do mesmo.

Thomas et al. (1969) descreveram cinco casos de polineurite crônica recidivante e recorrente, similares aos casos de Austin, e entre estes, dois responderam ao tratamento com ACTH, porém interpretaram como variantes da polineurite aguda de Guillain-Barré.

Um marco no entendimento e delimitação desta neuropatia periférica veio com o trabalho de Dyck et al. (1975). Eles descreveram, em 53 pacientes, a apresentação de uma neuropatia motora e sensitiva, relativamente simétrica, com fraqueza predominantemente proximal, hipo ou arreflexia tendinosa, acometimento eventual dos pares cranianos e da musculatura bulbar e, raramente, insuficiência respiratória. Os cursos eram monofásico, progressivo ou recidivante. Os achados eletrofisiológicos compatíveis com uma

polineuropatia desmielinizante multifocal, com graus variáveis de degeneração axonal e evidências histológicas de desmielinização com remielinização.

Neste estudo, propuseram a denominação de polirradiculoneuropatia inflamatória crônica e, pela primeira vez, estabeleceram critérios para o diagnóstico, tais como, (1) curso progressivo maior que seis meses, (2) redução na velocidade de condução motora, (3) dissociação albuminocitológica líquórica e, (4) biópsia de nervo periférico com achados de desmielinização segmentar e remielinização.

Dyck et al. (1982) observaram resposta favorável a prednisona em catorze pacientes, de uma amostra de quarenta pacientes, com polirradiculoneuropatia inflamatória crônica, acrescentando o termo desmielinizante, e partir de então denominada de polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC).

Barohn et al. (1989) chamaram atenção para a associação entre condições sistêmicas e PDIC, tais como gamopatias monoclonais benignas e discrasias de células plasmáticas. Propuseram o conceito de PDIC como diagnóstico sindrômico e pela heterogeneidade dos achados clínicos, laboratoriais, eletrofisiológicos e patológicos, diferentes níveis de diagnóstico (definitivo, provável e possível).

Em 1991, a Academia Americana de Neurologia (AAN), nomeou um comitê com o objetivo de elaborar critérios para a pesquisa clínica em PDIC, visando ensaios terapêuticos, e que também pudessem ser úteis na prática médica para diagnóstico (AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, 1991).

Os achados clínicos, líquóricos, eletroneuromiográficos e histológicos foram categorizados como obrigatórios, suportivos e de exclusão.

Os critérios clínicos considerados obrigatórios foram: (1) disfunção de mais de um membro compatível com neuropatia periférica, sensitiva e motora, raramente só motora ou sensitiva, de curso progressivo ou recorrente, com curso superior a dois meses; (2) hipo ou arreflexia, usualmente envolvendo os quatro membros. Os sintomas sensitivos correspondentes à perda de fibras grossas com predomínio sobre a perda de fibras de pequeno calibre foram considerados critérios suportivos.

Os critérios eletroneuromiográficos obrigatórios exigiam pelo menos três anormalidades dos seguintes: (1) redução na velocidade de condução motora em dois ou mais nervos, <80% do limite inferior da normalidade, se a amplitude dos potenciais compostos de ação motora >80% do limite inferior da normalidade, (2) bloqueio parcial da condução motora ou dispersão temporal anormal, em um ou mais nervos, (3) prolongamento da latência distal >125% do limite superior da normalidade, se amplitude >80% do limite inferior da

normalidade, ou >150%, se amplitude <80% em dois ou mais nervos, (4) ausência ou prolongamento da latência mínima das Ondas F, superior a 120%, se amplitude >80% do limite superior da normalidade ou >150% se amplitude <80%. Como critérios suportivos foram considerados a redução da velocidade de condução sensitiva ou ausência do reflexo H.

Os achados histológicos considerados obrigatórios exigiam a (1) demonstração de desmielinização na microscopia eletrônica ou de desmielinização e remielinização nos estudos de fibras dissociadas. Como critérios suportivos a presença de edema endoneural ou subperineural, infiltração de células mononucleares, formação de bulbos de cebola e proeminente variação no grau de desmielinização entre os fascículos.

Na análise líquórica considerou-se como critério mandatório a contagem de células inferior a $10/\text{mm}^3$ e nos pacientes HIV positivos $< 50/\text{mm}^3$. E, como suportivo, a elevação de proteínas.

Os níveis de diagnóstico da PDIC foram considerados como definitivo quando, necessariamente, atendiam aos critérios histológicos obrigatórios. Quando negativos ou não realizados, os níveis de diagnóstico passavam para as categorias provável e possível, englobando apenas anormalidades clínicas, eletro-neuromiográficas e líquóricas.

Novos critérios foram desenvolvidos para o diagnóstico da PDIC, tais como os do grupo Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT), 2001 e recentemente, em 2006, pela European Federation Societies Neuropathy/Peripheral Nerve Society (EFSN/PNS). Estes critérios são menos invasivos, e por não exigirem punção lombar e biópsia nervosa, são mais práticos e mostram sensibilidade e especificidade semelhantes aos critérios da AAN. (SANDER; LATOV, 2003).

Epidemiologia

Estima-se que a PDIC represente aproximadamente 5% de todas as neuropatias periféricas e de 8 a 21% de todas as neuropatias inicialmente não diagnosticadas (DYCK; OVIATT; LAMBET, 1981; MYGLAND; MONSTED, 2001).

Ocorre comumente em adultos, com um pico entre os 40 a 60 anos, mas pode acometer qualquer faixa etária, com um incremento nas faixas etárias avançadas. (MC COMBE; POLLARD; Mc LEOD, 1987; SIMMONS; WALD; ALBERS, 1997; BAROHN et al., 1989).

Os estudos epidemiológicos para PDIC mostram amplas variações na sua prevalência e incidência. Lunn et al. (1999) em um estudo populacional em quatro regiões de Londres, utilizando o critério AAN, encontraram uma prevalência entre 0,64 a 1,24/100.000, e que 13% dos pacientes necessitavam de auxílio para deambular e 54% ainda recebiam algum tipo de tratamento.

McLeod et al. (1999), em um estudo populacional realizado em New South Wales, Austrália, baseado em questionários respondidos por neurologistas, encontraram uma prevalência de 2,0/100.000 e uma incidência estimada de 0,15/100.000/ano. A média de idade no início dos sintomas foi de 53,8 anos e quando estratificadas por faixa etária a prevalência alcançou 6,69/100.000, entre 70 e 79 anos. Neste estudo 87% dos pacientes eram capazes de deambular sem ajuda.

Mygland e Monstad (2001) relataram uma prevalência de PDIC de 7,7 por 100.000 em 192 pacientes atendidos em centro de referência para neuropatia periférica, na Noruega. Dos quinze pacientes com diagnóstico de PDIC, dois (13%) necessitavam de ajuda para caminhar.

Chio et al. (2007) descreveram uma prevalência de 3,58/100.000 no norte da Itália com predomínio do sexo masculino e a maioria com boa evolução. Em estudo recente no Japão, a prevalência e incidência foram semelhantes às encontradas entre os caucasianos (Iijima et al., 2008).

Laughlin et al. (2009) determinaram a incidência e prevalência de PDIC no condado de Olmsted, Minnesota. O diagnóstico foi feito com base em critérios clínicos e eletrofisiológicos, categorizados como definitivo, provável e possível. Foram revisados os registros médicos de 158 pacientes, e 23 pacientes apresentavam o diagnóstico de PDCI (19 definitivos e 4 prováveis). A média de idade foi de 58 anos e a incidência encontrada foi de 1,6/100.000/ano e a prevalência de 8,9/100.000.

Esta ampla variação na prevalência (1,2 a 8,9/100000), além das diferenças étnicas e geográficas das populações em estudo, pode ser atribuída à heterogeneidade da PDIC, baixa sensibilidade dos critérios eletrofisiológicos e dificuldade e pouca disponibilidade de centros especializados para a avaliação histológica de biópsia nervosa (Sander; Latov, 2003).

Crítérios clínicos

A apresentação clínica mais freqüente da PDIC, denominada de clássica ou típica, caracteriza-se por fraqueza muscular proximal e/ou distal, parestesias, arreflexia ou hiporreflexia tendinosa e o acometimento de todas as modalidades de sensibilidade, notadamente as conduzidas por fibras de grosso calibre, tais como sensibilidade vibratória e sensopercepção. Dores, disestesias, envolvimento de pares cranianos, tremor postural e ataxia de marcha são apresentações clínicas infreqüentes. (DYCK et al., 1975; MC COMBE; POLLARD; McLEOD, 1987; BAROHN et al., 1989; AZULAY et al. 1992; CALIA; OLIVEIRA; GABBAI, 1997; NASCIMENTO, 1998; BOUCHARD et al., 1999; HAQ et al. 2000; MYGLAND; MONSTAD; VELEDER, 2005).

Quanto ao curso da doença, as formas mais freqüentes são a progressiva e recidivante (MC COMBE; POLLARD; McLEOD, 1987; DICK et al., 1975). A forma monofásica consiste na estabilidade dos sintomas e sinais presentes no início da doença e, que só pode ser definida pela observação ao longo do tempo (SAPERSTEIN et al., 2001).

Como a Síndrome de Guillain-Barré apresenta um curso monofásico, com os sinais e sintomas atingindo seu nadir em quatro semanas, o tempo mínimo para a definição da PDIC deve ser superior a oito semanas. O termo polineuropatia desmielinizante inflamatória subaguda, é utilizado para definir o nadir dos sintomas e sinais entre quatro a oito semanas (OH et al., 2003).

Há um discreto predomínio do sexo masculino e a média de idade do início dos sintomas é em torno da quinta ou sexta década, e pode ter um início mais precoce na forma recidivante e mais tardia para a forma progressiva (MC COMBE; POLLARD; MC LEOD, 1987). Eventos antecedentes são incomuns, ocorrendo em menos de 30% dos casos.

Rotta et al. (2000) enfatizaram a inadequação do uso do critério da AAN, na prática clínica. Avaliaram, retrospectivamente, 87 pacientes, ressaltando diversas formas de apresentação clínica da PDIC, entre elas 54% consideradas atípicas. Estas formas não usuais incluíam achados de fraqueza predominantemente distal em 17% dos casos, neuropatias exclusivamente sensitivas, em 15%, uma neuropatia notadamente assimétrica, quanto aos achados clínicos ou eletrofisiológicos em 8%, associação com esclerose múltipla em 8% e um paciente com envolvimento predominante de pares cranianos.

Estas formas atípicas ampliam o espectro da apresentação clínica e atualmente são consideradas variantes da PDIC; descritas também por outros autores (OH et al., 2005; KATZ et al., 2000).

Os critérios clínicos do grupo INCAT são semelhantes aos da AAN, com a presença de fraqueza e alterações na sensibilidade em mais de um membro, curso progressivo ou recidivante desenvolvido em mais de dois meses e hipo ou arreflexia tendinosa.

Os critérios da apresentação clínica típica da EFNS/PNS são similares aos da AAN e do grupo INCAT, porém incluem as formas atípicas, ou seja, predomínio distal da fraqueza, apresentações assimétricas ou focais e com envolvimento associado do SNC (EFNS/PNS, 2006).

Critérios eletroneuromiográficos:

Albers e Kelly (1989) propuseram os seguintes critérios eletrofisiológicos para o diagnóstico da PDIC (1) redução na velocidade de condução motora maior que 75% do limite superior da normalidade em pelo menos dois nervos, (2) prolongamento da latência motora distal maior que 130% em pelo menos dois nervos, (3) presença de bloqueio parcial da condução motora ou dispersão temporal anormal em pelo menos um nervo e o (4) prolongamento da latência mínima da Onda F acima de 130% do limite superior da normalidade em pelo menos um nervo.

Os critérios de pesquisa para PDIC da AAN, já acima descritos, são demasiadamente limitantes para o diagnóstico das neuropatias desmielinizantes adquiridas, pois os valores dos estudos de neurocondução motora reduzem a sensibilidade em torno de 40-60% (BROMBERG, 1991; MAGDA et al., 2003; NICOLAS et al., 2002; MOLENAAR; VERMEULEN; HAAN, 2002) e portanto, excluem pacientes que poderiam ser beneficiados pelas diversas formas de tratamento. (HAQ et al., 2000; SANDER; LATOV, 2003).

Atualmente há doze critérios eletrofisiológicos para PDIC, entre novas proposições ou modificações dos critérios já existentes. A busca de critérios com maior sensibilidade, sem a perda da especificidade é importante, pois a PDIC é uma neuropatia periférica com diversas e efetivas opções de tratamento. Dos critérios existentes, os do grupo INCAT e a EFNS/PNS são atuais e apresentam uma sensibilidade e especificidade adequadas.

Nos critérios eletroneuromiográficos do grupo INCAT as anormalidades compatíveis com desmielinizante multifocal podem ser de três tipos: O primeiro conjunto de anormalidades consiste na presença de bloqueio parcial da condução motora/dispersão temporal anormal em pelo menos dois nervos e pelo menos em um outro nervo, anormalidades compatíveis com desmielinização, como significante redução na velocidade de

condução motora, ou prolongamento da latência motora distal, ou prolongamento da latência mínima ou mesmo ausência da Onda F. O segundo conjunto, na ausência de bloqueio da condução motora ou dispersão temporal anormal necessita de evidências eletrofisiológicas de desmielinização segmentar em pelo menos três nervos. No terceiro conjunto, quando as anormalidades estiverem presentes em apenas dois nervos, a demonstração histológica de desmielinização na biópsia do nervo periférico é necessária.

Logo, pelo fato de não exigir biópsia de nervo periférico quando pelo menos três nervos apresentam alterações eletrofisiológicas sugestivas de desmielinização e também pela não obrigatoriedade do exame líquórico, o critério INCAT é considerado menos invasivo e com uma maior sensibilidade para o diagnóstico de PDIC, quando comparado com os critérios de pesquisa da AAN. (MAGDA et al., 2003).

Os critérios eletroneuromiográficos da EFNS/PNS são divididos em definitivo, provável e possível. Os critérios para o diagnóstico definitivo são (A) presença de anormalidades isoladas, como o prolongamento da latência motora distal ou redução da velocidade de condução motora ou prolongamento da latência mínima das Ondas F em pelo menos dois nervos. (B) se as ondas F não forem obtidas em dois nervos, a demonstração de desmielinização em um outro nervo. (C) bloqueio parcial da condução motora em dois nervos, ou se presente em apenas um nervo, outra anormalidade compatível com desmielinização em outro nervo. (D) a presença de dispersão temporal anormal em dois nervos ou duração do potencial de ação motora distal superior a 9,0 ms em pelo menos um nervo, mais desmielinização em outro nervo.

Para o diagnóstico de provável, redução no percentual para o bloqueio da condução motora em 30% em dois nervos ou se presente em apenas um nervo, a documentação de desmielinização em outro nervo. Para a categoria diagnóstico possível, quando quaisquer umas das alterações mencionadas estiverem presentes em apenas um nervo.

Critérios histológicos: biópsia de nervo periférico

A realização da biópsia do nervo periférico para o diagnóstico da PDIC e seu conseqüente valor preditivo para resposta ao tratamento tem sido amplamente discutido na literatura médica, e sua indicação reduzida, desde os critérios definidos pela AAN. (VERSHUERN, 2007).

A maior limitação da biópsia nervosa é a sua baixa sensibilidade e especificidade e, portanto, sua pouca contribuição para o diagnóstico. Devido à natureza multifocal e o envolvimento preferencial de fibras motoras, a biópsia do nervo sural pode não mostrar desmielinização ou apresentar poucas anormalidades que não permitam o diagnóstico. (BOSBOOM et al., 2001).

Barohn et al. (1989) consideraram que a biópsia nervosa não é necessária em casos típicos de PDIC, com eletroneuromiografia apresentando achados desmielinizantes e estudo líquórico com hiperproteínoorraquia.

Os achados suportivos para PDIC na biópsia do nervo periférico incluem a presença de edema endoneural, desmielinização associada aos macrófagos, fibras nervosas desmielinizadas e remielinizadas, formação de bulbos de cebola, infiltração de células mononucleares no endoneuro e variação das fibras mielínicas entre os fascículos. (EFNS/PNS, 2006).

Os achados histológicos mais freqüentes, porém inespecíficos, são a presença de desmielinização segmentar ou fibras finamente desmielinizadas e a proliferação de células de Schwann com formação de bulbos de cebola (DYCK et al., 1975; HAQ et al., 2000; KRENDEL et al., 1989).

Os achados que indicam desmielinização ativa incluem a presença de macrófagos no endoneuro, porém são mais freqüentemente encontrados proximalmente, nas raízes motoras ou troncos do plexo braquial ou lombossacro e mais raramente no nervo sural (NAGAMATSU et al., 1999).

No critério da AAN, 1991, a biópsia nervosa é considerada obrigatória para o diagnóstico da PDIC, porém apenas os critérios observados à microscopia eletrônica e no estudo de fibras dissociadas, respectivamente desmielinização em mais de 5 fibras e nos estudos de fibras dissociadas a presença de desmielinização e remielinização em >12% em, pelo menos, 50 fibras. Como critérios suportivos a presença de edema endoneural, infiltrados de células mononucleares, formação de bulbos de cebola e proeminente variação de fibras entre os fascículos. (AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, 1991).

No critério do grupo INCAT, a biópsia nervosa não é considerada como obrigatória, porém suporta o diagnóstico quando as anormalidades eletrofisiológicas são observadas em apenas dois nervos.

Nos critérios do grupo EFNS/PNS, a biópsia do nervo periférico faz parte dos critérios suportivos, considerando como alterações a demonstração inequívoca de desmielinização e remielinização em ≥ 5 fibras na microscopia eletrônica ou em ≥ 6 de 50 fibras dissociadas.

Observou-se uma grande restrição dos critérios histológicos da AAN, pela exigência da demonstração de desmielinização primária na microscopia eletrônica para o diagnóstico definitivo da PDIC, porém o uso da microscopia eletrônica ou da análise de fibras dissociadas, aumenta a sensibilidade e especificidade da biópsia do nervo periférico no diagnóstico de desmielinização primária.

Haq et al. (2000) compararam 24 pacientes com PDIC e 12 pacientes com neuropatia diabética e a desmielinização observada à microscopia eletrônica apresentou uma especificidade de 90% em relação à eletroneuromiografia, portanto, a habilidade da biópsia nervosa em identificar desmielinização é significativa, mesmo em pacientes que não preencham critérios para desmielinização na eletroneuromiografia.

Desta forma, a biópsia do nervo pode proporcionar sólidas evidências de desmielinização, como a presença de lesões ativas e de infiltrados inflamatórios de células mononucleares, a extensão da lesão axonal, com implicações na escolha da terapêutica e no prognóstico, uma vez que dano axonal implica pobre resposta à terapêutica habitual (JULIEN et al., 1989; BOUCHARD et al., 1999; ANDRADE et al., 2001).

Crítérios liquóricos

No critério da AAN, 1991, considerou-se como obrigatório a contagem de leucócitos $<10/\text{mm}^3$ e nos pacientes HIV positivos inferior a $50/\text{mm}^3$. E, como suportivo, a hiperproteinorraquia, detectada em pelo menos 80% dos pacientes (BRIANI et al. 1996; BAROHN et al., 1989).

No critério do grupo INCAT, o exame do LCR é aconselhável, mas não obrigatório, e como requisito considera-se apenas a contagem de leucócitos $<10/\text{mm}^3$.

No grupo da EFNS/PNS o exame liquórico é suportivo para o diagnóstico da PDIC, considerando a hiperproteinorraquia e a contagem de leucócitos $< 10/\text{mm}^3$.

Ressonância Magnética Nuclear

A hipertrofia difusa das raízes motoras, do plexo braquial e lombossacro, da cauda equina, e de porções mais proximais de nervo periférico, suportam o diagnóstico de PDIC no critério da EFNS/PNS (2006) e podem ser úteis na escolha do sítio da biópsia. (MIZUNO et al., 1998).

Diagnóstico da PDIC

O diagnóstico da forma clássica ou típica da PDIC deve ser considerado em pacientes com uma polineuropatia simétrica ou assimétrica com curso progressivo ou recidivante maior que dois meses, alteração da sensibilidade acometendo preferencialmente as fibras grossas, tais como sensibilidade vibratória e sensopercepção, arreflexia tendinosa e ausência de hipotrofia muscular.

Associado aos achados clínicos, o diagnóstico é confirmado pela presença de desmielinização segmentar na eletroneuromiografia, hiperproteínoorraquia sem pleocitose e, em casos selecionados, evidência de desmielinização segmentar com ou sem infiltrados inflamatórios.

Não há um critério considerado “padrão ouro” na demonstração eletrofisiológica de desmielinização pela eletroneuromiografia, ou para o diagnóstico clínico da PDIC e suas variantes.

Tackenberg et al. (2007) compararam o critério da EFNS/PNS com o critério da AAN e da AAN modificado, em setenta e seis pacientes com déficits neurológicos simétricos e evidências eletroneuromiográficas e histológicas de desmielinização do nervo periférico. O critério EFNS/PNS mostrou uma sensibilidade maior (0,95 [EFNS/PSN] versus 0,83 [AAN modificado] versus 0,52 [AAN]) com uma especificidade bastante semelhante (0,96 [EFNS/PSN] versus 0,90 [AAN modificado] versus 0,94 [AAN]).

As categorias diagnósticas são determinadas pela história e exame neurológico, achados eletrofisiológicos e por critérios “suportivos”. Para a categoria PDIC definitivo, devem estar presentes achados clínicos típicos ou atípicos, achados eletrofisiológicos desmielinizantes em pelo menos dois nervos periféricos ou achados eletrofisiológicos

condizentes com desmielinização e pelo menos um achado suportivo para o diagnóstico (LCR e biópsia nervosa, RMN ou resposta ao tratamento com imunoterapia).

Associação da PDIC com doenças concorrentes

Aproximadamente 20% dos pacientes com PDIC apresentam associação com diversas doenças sistêmicas. É descrita frequentemente com doenças autoimunes, como miastenia gravis, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren e sarcoidose, com diabetes mellitus (GORSON et al., 2000), gamopatia monoclonal de significado desconhecido, associado à gamopatia IgA e IgG, infecções como HIV, hepatite C, doença inflamatória intestinal e linfomas.(MYGLAND; MONSTADT, 2001).

Gorson et al. (2000) compararam os achados clínicos, laboratoriais e resposta ao tratamento em catorze pacientes com PDIC associado a diabetes mellitus e sessenta pacientes com PDIC idiopática (PDICI). Os achados clínicos e neurológicos e resposta ao tratamento foram muito similares entre os grupos. Apenas o grupo de PDIC associado ao diabetes apresentou, como achado diferencial, a ausência de potenciais de ação sensitiva do nervo sural em relação ao grupo de PDICI.

Estima-se que 10-20% dos pacientes com forma clássica de PDIC apresentam proteína-M (proteína monoclonal IgA e IgG), não necessariamente associado com malignidade. A clínica é de um quadro motor menos grave, ataxia sensitiva proeminente e perda da sensibilidade vibratória nas mãos e ausência de potenciais de ação sensitiva do nervo mediano e ulnar. Este grupo de pacientes também responde favoravelmente às terapias imunossupressoras usuais no tratamento da PDICI.

Tratamento

O tratamento farmacológico da PDIC tem como objetivos, na fase aguda, reduzir os sinais e sintomas (fraqueza, perda sensitiva, ataxia), melhorar a capacidade funcional e manter a remissão em longo prazo. (GORSON et al., 1999). As opções de primeira escolha são corticosteróides, plasmaferese, imunoglobulina humana (IGIV).

A melhora estimada é em torno de 60 a 80% dos pacientes com o uso de alguma modalidade de tratamento ou da associação entre os mesmos. (VAN DOORN et al., 2003; HUGHES et al., 2001; KÖLLER et al., 2005)

Os corticosteróides são usados para o tratamento da PDIC há pelo menos cinquenta anos. Dyck et al. (1982) demonstraram em um ensaio controlado, que em vinte e oito pacientes tratados com prednisona, ocorreu uma pequena, porém significativa, melhora na capacidade funcional, na força muscular, na sensibilidade e na velocidade de condução nervosa, quando comparados com o grupo não tratado, e que esta melhora foi mais evidente no grupo PDIC de curso progressivo quando comparado a recidivante.

Um pequeno número de ensaios randomizados estabeleceu que a IGIv é efetiva para o tratamento a curto prazo da PDIC. Hahn et al. (1996a) demonstraram em trinta e oito pacientes, que o grupo tratado com IGIv obteve uma melhora na força muscular, capacidade funcional e nos estudos de condução motora em relação ao grupo placebo, exceto nos pacientes que apresentavam queixas sensitivas.

Hughes et al. (2008) demonstraram a eficácia e segurança a curto e longo prazo da IGIv em cento e dezessete pacientes com PDIC, em um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado. Na primeira fase do estudo, com duração de 24 semanas, em 54% dos pacientes em que foi administrado IGIv ocorreu melhora quando comparados com 21% do grupo placebo, resultado estes similares a segunda fase do estudo que se estendeu por mais 24 semanas.

Os benefícios do tratamento com plasmaferese foram demonstrados em dois estudos randomizados, placebo-controlados, com taxas de resposta entre 33% a 80 por cento. O efeito benéfico da plasmaferese deve-se a remoção de fatores humorais patogênicos, tais como auto-anticorpos ou imunoglobulinas circulantes. (HAHN et al., 1996b).

As drogas imunossupressoras, como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato de mofetil, interferon- α e interferon- β 1a, são utilizadas quando os tratamentos convencionais, descritos acima, são inefetivos, mas estudos controlados ainda necessitam ser realizados para comparar a eficácia dos mesmos. (HUGHES; JEWITT; SWAN, 2004).

Prognóstico:

Bouchard et al. (1999) avaliaram cem pacientes com diagnóstico de PDIC. A idade abaixo de 30 anos, presença de dor no início do quadro e incapacidade funcional leve ou moderada estavam relacionados com bom prognóstico. A presença de degeneração axonal e/ou presença de desmielinização ativa presente na biópsia de nervo, a associação com esclerose múltipla, a grave incapacidade funcional indicaram mau prognóstico. Embora sem significância estatística, hiperproteínoorraquia, achados desmielinizantes na eletroneuromiografia e presença de formação de bulbos de cebola na biópsia tenderam a um prognóstico desfavorável.

Dependendo da apresentação clínica e a duração da doença, o prognóstico da PDIC é muito favorável com as diversas opções de tratamento. Nas séries iniciais, quando a terapêutica medicamentosa era restrita aos corticosteróides, apresentavam um bom prognóstico em aproximadamente metade dos casos; embora a ocorrência de significativa incapacidade fosse de 25% e a morte em 10% dos casos. Com o advento da plasmaferese e dos imunossuppressores e imunomoduladores, a resposta ao tratamento é quase universal. (BAROHN et al., 1989; HAQ et al., 2000)

Kubawara (2006), avaliou a resposta ao tratamento em 38 pacientes com PDICI tratados com corticosteróides (84%), IGIv(45%), plasmaferese(34%), azatioprina e ciclofosfamida foi dado para dois pacientes. Houve remissão completa em 26% dos pacientes, remissão parcial, ou seja capacidade para deambular sozinho em 61% dos pacientes, e em 13% incapacidade grave ou necessidade da manutenção do tratamento, devido a recidiva.

Justificativa

Pelo fato da PDIC ser verdadeiramente uma síndrome, com apresentações clínicas, eletrofisiológicas, e histológicas distintas, com respostas variáveis as terapêuticas disponíveis, o presente estudo busca determinar o valor da biópsia do nervo periférico na PDICI.

A partir do diagnóstico patológico definido de PDIC, busca-se identificar grupos histológicos na PDICI, e sua correlação com achados laboratoriais e eletrofisiológicos e resposta ao tratamento.

2 OBJETIVOS

O estudo de espécimes de nervo sural de pacientes com polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica idiopática (PDICI), visa:

- Descrever o número e densidade das fibras mielínicas e os histogramas de distribuição de fibras mielínicas, axônios e razão g.
- Classificar as anormalidades morfométricas em grupos histológicos distintos.
- Verificar a concordância entre as alterações na biópsia nervosa e anormalidades eletroneuromiográficas.
- Correlacionar os achados da biópsia nervosa com as características clínicas e resposta ao tratamento farmacológico.

3 MÉTODO

Tipo de estudo

Estudo descritivo, observacional, no qual foram analisados de modo retrospectivo os dados clínicos e eletrofisiológicos obtidos dos prontuários médicos e os dados de espécimes de biópsias do nervo sural dos pacientes com PDICI.

Amostra

Pacientes com diagnóstico clínico, eletroneuromiográfico e histológico de PDIC, realizados no Setor de Doenças Neuromusculares do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), no período de 1989-2008. (ANEXO I)

A permissão para o uso de material de biópsia e a revisão do prontuário foi obtida do Comitê de Ética em Pesquisa da FMRP/USP.

Critérios de inclusão:

Utilizamos o critério do grupo Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group (HUGHES et al., 2001), descrito abaixo:

Diagnóstico de PDIC feito por um neurologista.

Disfunção motora progressiva ou recidivante e disfunção sensitiva de mais de um membro resultante de neuropatia com desenvolvimento superior a dois meses.

Reflexos tendinosos reduzidos ou ausentes.

LCR com menos de 10 leucócitos/ μ l (exame do LCR aconselhável, mas não obrigatório).

Preenchimento dos critérios eletrofisiológicos para polirradiculoneuropatia desmielinizante multifocal.

Incapacidade funcional nos membros superiores pelo menos grau 2 nos membros superiores ou grau 1 nos membros inferiores.*

Condição clínica estável ou de piora (não melhora espontânea).

Quadro 3.1. - Critérios de Inclusão do Grupo INCAT

Incapacidade nos braços

0 = normal.

1 = Sintomas, em um ou ambos os braços, porém não afetando a habilidade de realizar qualquer uma das seguintes funções: abotoar, fechar zippers; lavar ou pentear os cabelos; usar juntos faca e garfo; manusear pequenas moedas.

2 = Sintomas, em um ou ambos os braços, que afetam, porém não impedem qualquer uma das atividades descritas acima.

3 = Sintomas, em um ou ambos os braços, que impedem uma ou duas das atividades descritas acima.

4 = Sintomas, em um ou ambos os braços, que impedem realizar três ou todas as funções acima listadas, porém alguns movimentos com propósito ainda são possíveis.

5 = Incapacidade de usar ambos os braços para qualquer propósito.

Incapacidade nas pernas

0 = Marcha normal.

1 = Marcha alterada, mas deambula independente.

2 = Usa apoio unilateral (bengala) para andar.

3 = Necessita de apoio bilateral (bengala, dois braços) para andar

4 = Usa cadeiras de rodas para de locomover externamente, porém em casa fica em pé e anda poucos passos com ajuda.

5 = Restrito a cadeira de rodas, incapaz de ficar em pé ou dar alguns passos com ajuda.

Incapacidade total = soma da incapacidade dos braços e pernas.

***Quadro 3.2. - Escala de Incapacidade do grupo INCAT**

Critérios de exclusão:

- 1- Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda.
- 2- Pacientes com PDIC sintomáticos ou associados à gamopatia monoclonal.
- 3- Outras causas possíveis de neuropatias periféricas como desordens metabólicas, tóxicas, infecciosas, ou paraneoplásicas ou vasculites que justifiquem, ou seja, concomitante a presença de PDIC.
- 4- Neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução.
- 5- Neuropatias motoras ou sensitivas puras.
- 6- Eletro-neuromiografia evidenciando miopatia, desordem da junção neuromuscular, mononeurite múltipla e doença do neurônio motor.
- 7- Presença de deleção ou duplicação do gene PMP22 ou mutação nos genes P0 ou conexina 32.

Fenótipo

Os pacientes foram classificados de acordo com a apresentação clínica, em fenótipos descritos como: (1) fraqueza distal e proximal simétrica (P=D). (2) fraqueza ou perda sensitiva distal simétrica (D>P). (3) fraqueza assimétrica, e (4) fraqueza assimétrica e perda sensitiva (SAPERSTEIN et al., 2001).

Curso

O curso progressivo foi definido como a persistência ou progressão dos sinais e sintomas, durante o período de seguimento ou a piora clínica, quando suspenso o tratamento.

O curso recidivante ou recorrente foi definido como, após a estabilidade do quadro clínico, piora clínica, não relacionada com suspensão do tratamento, e posteriormente remissão, ou seja recuperação parcial ou total entre os episódios.

Avaliação da capacidade funcional

Para a avaliação da gravidade da neuropatia periférica foi utilizada a escala de Rankin modificada (VAN SWIETEN et al., 1988), descrita abaixo:

0 = normal.

1 = sinais, mas não sintomas de neuropatia.

2= sinais ou sintomas motores leves, ou ambos, com ou sem déficit funcional leve.

3= incapacidade moderada pelos sintomas motores e sensitivos, incluindo ataxia.

4= requer assistência para comer ou se vestir ou necessita de auxílio para caminhar.

5 = não deambula.

Quadro 3.3. - Escala de Rankin modificada

Dados e critérios eletrofisiológicos.

Os laudos eletroneuromiográficos obtidos dos prontuários médicos foram revistos. As técnicas de realização da condução nervosa, e os valores normais foram os utilizados pelo Serviço de Eletroneuromiografia do Hospital de Clínicas da FMRP, descritos por Bastos (2001).

Os valores de condução nervosa considerados anormais utilizados na revisão dos laudos eletroneuromiográficos estão colocados nas tabelas abaixo.

Tabela 3.1 - Valores anormais na condução motora

Nervo	Amplitude PCAM(mV)	LMD (ms)	VCM(m/s)	LATF	LMD	VCM	LATF
Mediano	Se >3,04	> 5,0	<40	>37,5	>6,0	<35,0	>45,0
Ulnar		> 4,25	<40	>40,0	>5,1	<35,0	>48,0
Radial		> 3,25	<40,0		>3,9	<35,0	
Fibular		> 7,0	<32	>70,0	>8,4	<28,0	>84,0
Tibial		> 7,5	<32	>72,5	>9,0	<28,0	>87,0

PCAM= potencial composto da ação motora; LMD= latência motora distal (ms); VCM= velocidade de condução motora (m/s); LATF= latência mínima da Onda F (ms). As três últimas colunas à direita, correspondem aos valores anormais, quando amplitudes dos potenciais de ação motora < 3.04 mV.

Tabela 3.2 - Valores anormais na condução sensitiva

Nervo	Amplitude PAS (μV)	VCS anormal
Mediano	>9,0	<40,0
Ulnar	>9,0	<40,0
Radial	>15,0	<40,0
Sural	>5,0	<32,0
Fibular superficial	>5,0	<32,0

PAS= potencial de ação sensitiva (μ v); VCS= velocidade de condução sensitiva.

Os critérios neurofisiológicos utilizados na revisão dos prontuários foram os definidos pelo grupo INCAT (Hughes, et al. 2001). Estes critérios estão colocados no quadro abaixo:

Ou

1. Bloqueio parcial da condução motora ou dispersão temporal anormal deve estar presente em pelo menos dois nervos, e deve haver significativa redução na velocidade de condução motora, ou prolongamento significativo da latência motora distal, ou ausência ou prolongamento significativo da latência mínima da Onda F em pelo menos um outro nervo.
2. Na ausência de bloqueio ou dispersão, redução significativa na velocidade de condução, ou prolongamento significativo da latência motora distal, ou ausência ou prolongamento significativo da latência mínima da Onda F em pelo menos três nervos.
3. Na presença de anormalidades neurofisiológicas significantes em somente dois nervos, presença de inequívoca evidência histológica de desmielinização ou fibras nervosas desmielinizadas na biópsia do nervo periférico.

Quadro 3.4. - Critérios eletrofisiológicos do grupo INCAT para o diagnóstico da PDIC

Técnicas de Registro

Os seguintes nervos foram analisados bilateralmente:

Mediano (punho, cotovelo, axila)

Ulnar (punho, cotovelo, axila e ponto de Erb)

Peroneiro (tornozelo, abaixo da cabeça da fíbula, acima da cabeça da fíbula)

Tibial (tornozelo, fossa poplítea)

Dez Ondas F consecutivas foram registradas de cada nervo, mensurada a latência mínima.

Definições:

Bloqueio parcial da condução motora = < 15% de alteração na duração entre os sítios proximal e distal e > 20% de queda na área do pico negativo e na amplitude pico-pico.

Dispersão temporal anormal e possível bloqueio = > 15% de alteração na duração entre os sítios proximal e distal e > 20% de queda na área do pico negativo ou na amplitude pico-pico; estudos adicionais, tais como estimulação em segmentos curtos ou registros de unidades motoras individuais podem ser necessários para a confirmação.

Redução significativa na velocidade de condução = <80% limite inferior da normalidade ou, se a amplitude do potencial de ação composto na unidade motora < 80% do normal, <70% do limite inferior da normalidade.

Prolongamento significativo da velocidade de condução = >125% do limite superior da normalidade ou, se amplitude < 80% do normal, >150% do limite superior da normalidade.

Prolongamento significativo da latência mínima da Onda F = >120% do limite superior da normalidade ou, se amplitude <80% do normal, >150% do limite superior da normalidade.

Líquor cefalorraquidiano (LCR)

Os valores normais para o exame do LCR, coletados por punção lombar, foram contagem de leucócitos < 10/mm³ e proteínas < 45 mg/dl.

Análise da biópsia do nervo periférico:

Como controles normais, para o estudo morfométrico, foram revisadas biópsias de nervo sural, de pacientes sem evidências clínicas de neuropatia periférica, armazenadas no banco de biópsias do Laboratório de Neurologia Experimental (LNAE) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP/USP).

As biópsias do nervo sural foram fasciculadas e os fragmentos fixados em glutaraldeído 3% e mantidos na geladeira em solução tampão de cacodilato de sódio isotônico. Pós-fixado com tetróxido de ósmio a 2% por, no máximo, 18 horas, lavado em tampão de cacodilato isotônico, seguiu-se a desidratação com etanol 25% a 100% e exposição deste a óxido de propileno por 30 minutos. Em seguida o material foi incluído em resina epon 812 e deixado na estufa a 58 C por 72 horas. Após, o material foi cortado com 500 nm de

espessura e corado em azul de toluidina ou parafenilenodiamina. O material assim incluído estava pronto para o estudo à microscopia de luz.

Microscopia de Luz

Os laudos das biópsias nervosas foram analisados, com intuito de observar a presença dos critérios suportivos da AAN, 1991:

- 1- edema endoneural ou perineural.
- 2- infiltrado de células mononucleares
- 3- formação dos bulbos de cebola
- 4- variações proeminentes nos graus de desmielinização entre os fascículos.

Nos cortes semifinos à microscopia de luz, foram considerados como evidência de degeneração axonal, a perda de fibras e o brotamento axonal. (KRENDEL et al., 1989).

Morfometria

O processo de digitalização de imagens foi realizado com auxílio dos seguintes equipamentos: microcomputador, microscópio de luz Zeiss Axiophoto, platina motorizada Zeiss e câmera de vídeo JVC TK 1270.

As macros para aquisição, identificação, ajuste, obtenção de medidas das fibras mielínicas e contagem foram desenvolvidas no LNAE.

Inicialmente, foi analisada a imagem de espécime visando mostrar a forma da área transversal do nervo e seus fascículos constituintes. Em seguida, a imagem de cada fascículo foi digitalizada. De posse da imagem de cada fascículo e da calibração dessa imagem, foi circundada manualmente a borda interna do perineuro para obtenção, da área, do perímetro e do diâmetro mínimo do fascículo. Para isso foi utilizado um programa de processamento de imagens KS 400 (Kontron 2.0). Também foram obtidas a área, perímetro e diâmetro mínimo dos vasos de todos os espécimes.

A partir da imagem digitalizada de cada fascículo, foram obtidos quadros de 640 X 470 pixel com imagens das fibras mielínicas. A digitalização e armazenamento dos quadros de imagens foram realizados pelo aplicativo KS 400. Os quadros armazenados foram identificados seqüencialmente. Desses foram selecionados aleatoriamente 20% das amostras do nervo sural. A seguir, as fibras mielínicas foram identificadas, ajustadas e as seguintes medidas foram obtidas: perímetro e área do axônio, diâmetro mínimo e máximo, perímetro e área da fibra mielínica, área da bainha de mielina e razão g. As fibras mielínicas foram contadas e a densidade das fibras por mm² foi obtida. Essa é dada pela razão entre o total de fibras contadas e o total da área ocupada pelas fibras.

Os valores obtidos do número de fibras mielínicas, densidade de fibras, área total do nervo e razão g estão apresentados no ANEXO I.

Para apresentação gráfica dos dados, foi utilizado o aplicativo SigmaPlot. Esse, após ter recebido os dados coletados das macros do sistema de análise de imagens, construiu os histogramas de distribuição da razão g e do diâmetro mínimo das fibras mielínicas e dos axônios.

Resposta ao tratamento

Foram definidos como resposta ao tratamento, quando ocorreu a melhora de pelo menos um ponto na escala de Rankin modificada (COCITO et al., 2006) e não responsivos aqueles em que não se observou nenhuma melhora objetiva, traduzido pela manutenção ou piora dos valores iniciais e finais da escala modificada de Rankin.

Análise Estatística

Os procedimentos descritivos constituíram das seguintes medidas estatísticas: média, mediana, desvio padrão para as variáveis quantitativas tais como idade, duração da doença, tempo de seguimento, conteúdo protéico no LCR, número e densidade de fibras mielínicas.

A comparação entre as distribuições das anormalidades foi realizada pelo teste do χ^2 ou teste exato de Fischer. Comparações não paramétricas entre as variáveis de mais de dois grupos, foram realizadas usando o teste U de Mann-Whitney. Para a comparação entre as distribuições das fibras e do índice g utilizamos o teste do χ^2 para a bondade do ajuste.

O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado para as comparações entre as variáveis categóricas e numéricas. A relação entre as variáveis numéricas foi avaliada pelos coeficiente de relação de Spearman.

As correlações entre os padrões na eletroneuromiografia, biópsias na microscopia óptica e a razão g foram avaliadas pelo teste exato de Fischer-Freeman-Haltan. O nível de significância foi considerado $<0,05$

Para testar a associação entre as variáveis diagnósticas, padrões de acometimento na eletroneuromiografia, padrões das anormalidades na biópsia do nervo periférico e padrões na morfometria (razão g), com as variáveis categóricas, tais como fenótipo, curso clínico, incapacidade funcional e resposta ao tratamento, foi empregado o procedimento de análise de correspondência múltipla (ACM).

A ACM é uma técnica multivariada, descritiva e exploratória que possibilita analisar simultaneamente um conjunto de variáveis categóricas. É análogo ao teste do χ^2 usualmente empregado para analisar a associação entre duas variáveis categóricas. Os resultados obtidos da ACM são uma ampla tabela de frequência conhecida como tabela de Burt e uma representação simplificada dos dados. Esta representação pode ser demonstrada em dois ou três eixos ou dimensões. Em duas dimensões pode se observar o padrão de associação em plano relacional, e em três eixos em um espaço relacional.

Da análise destes resultados é possível identificar padrões de associações entre as variáveis analisadas. A intensidade do padrão de associação está relacionada ao padrão de inércia alcançado neste procedimento, geralmente considerado um padrão de, pelo menos, 60%. O percentual de inércia expressa o grau de variabilidade total dos dados, explicado pelo padrão de associação identificado e representado graficamente.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

4.1.1 Idade de início

Foram avaliados trinta e oito pacientes, no período de 1989 a 2008. A média de idade foi de $42,7 \pm 21,3$ anos e a mediana de 48 anos, com variação de 2-76 anos.

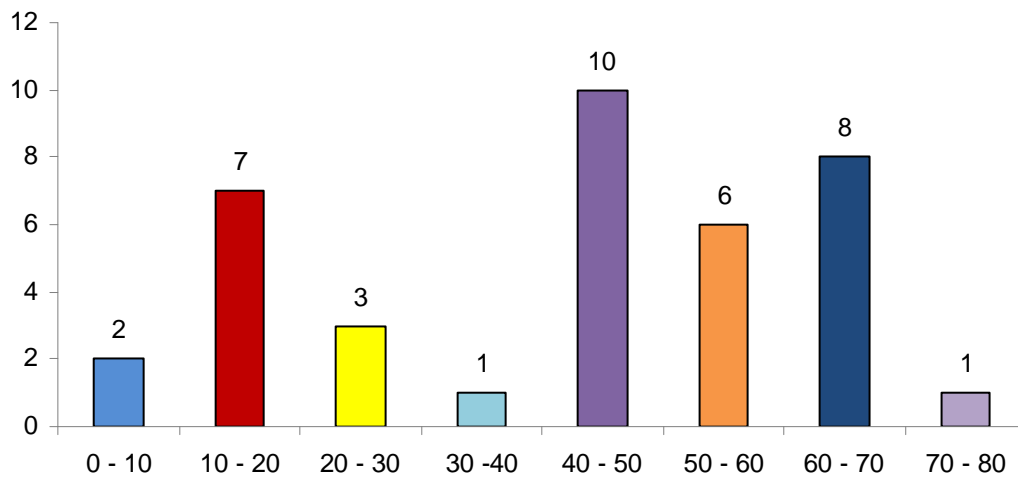


Figura 4.1 - Distribuição por faixa etária dos 38 pacientes com PDICI.

4.1.2 Sexo

Dos trinta e oito paciente, 23 pacientes do sexo masculino e quinze do sexo feminino, proporção de 1,5 com predomínio do sexo masculino.

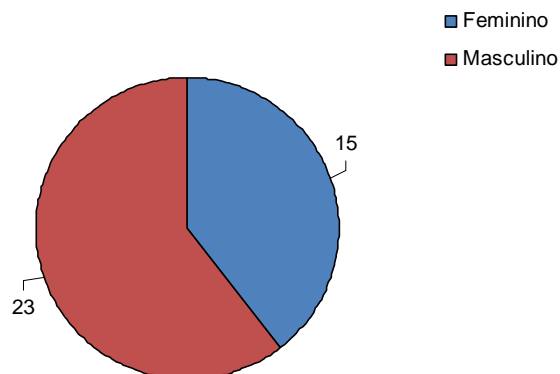


Figura 4.2. - Distribuição quanto ao gênero dos 38 pacientes com PDICI.

4.1.3 Tempo de seguimento

Os pacientes foram acompanhados por um período de 2 a 214 meses, com média de 48 \pm 47,1 meses e mediana de 30,5 meses.

4.1.4 Sintomas iniciais

A média de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da PDICI foi de 45 \pm 78 meses, mediana de 17 meses. Nenhum dos nossos casos teve um evento que antecedeu o início dos sintomas. Os achados clínicos na apresentação estão resumidos na tabela abaixo:

Tabela 4.1 - Sinais e sintomas observados em 38 pacientes com PDICI

Sinais/Sintomas	N	%
Déficit motor	36	95
Hipo ou arreflexia	35	92
Déficit sensitivo	30	79
Parestesias	20	52,6
Atrofia distal MMSS	8	21
Nervos cranianos	5	13
bulbar	4	10
facial	1	3
Dor	5	13
Ataxia	5	13
Tremor postural	5	13
Cãibra	1	3

4.1.5 Fenótipo

O padrão de distribuição da fraqueza distal mais acentuada que proximal (D>P) foi observado em 20 pacientes, enquanto fraqueza simétrica, acometimento proximal igual a distal (P=D) em 18 pacientes.

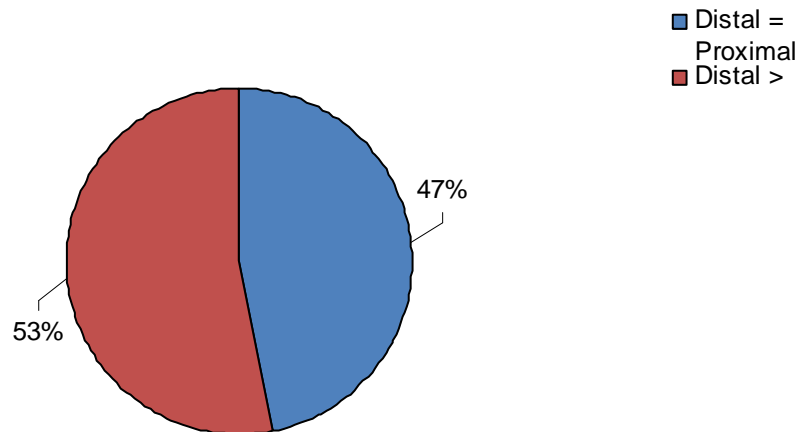


Figura 4.3 - Distribuição quanto ao fenótipo de 38 pacientes com PDICI

4.1.6 Curso clínico

Curso progressivo, crônico foi observado em 30 pacientes e em oito o curso foi recidivante.

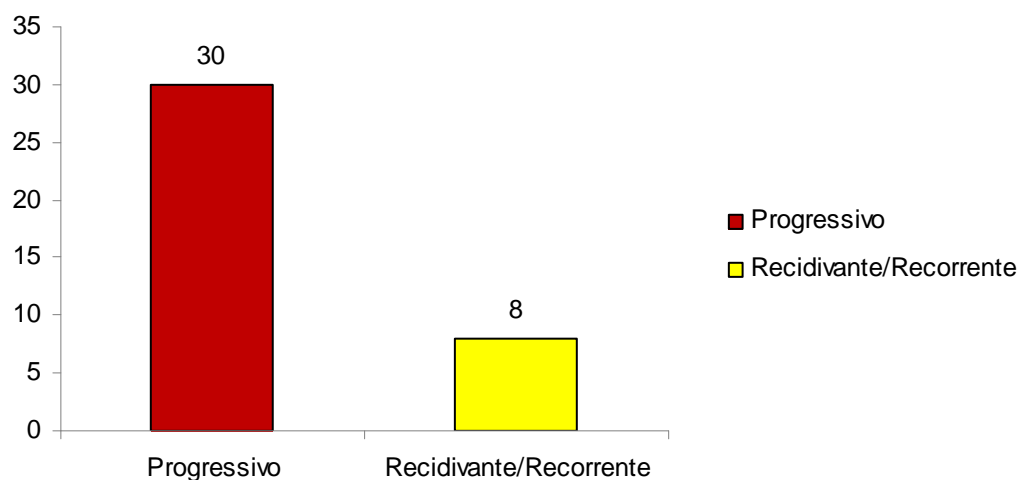


Figura 4.4 - Distribuição quanto ao curso em 38 pacientes com PDICI.

4.1.7 Capacidade Funcional

A média foi $3,16 \pm 1,1$, na escala modificada de Rankin. Incapacidade leve a moderada ($\text{Rankin} \leq 2$) foi observada em 13 casos e grave ($\text{Rankin} \geq 3$) em 25 pacientes.

O gráfico abaixo ilustra a distribuição dos pacientes de acordo com o grau de capacidade funcional, segundo a escala modificada de Rankin.

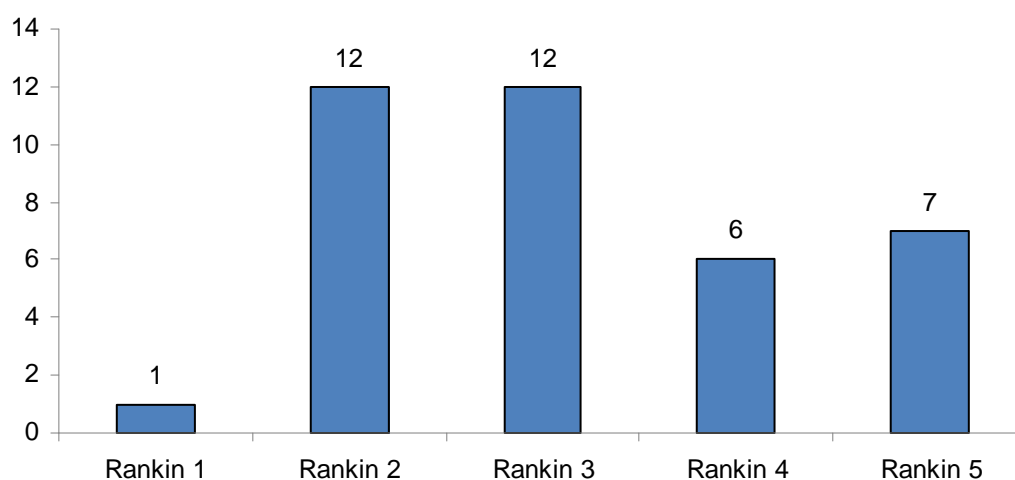


Figura 4.5 - Distribuição quanto a capacidade funcional em 38 pacientes com PDICI

4.1.8 Resposta Terapêutica

Trinta pacientes receberam tratamento farmacológico, entre as diversas modalidades de tratamento, como imunoglobulina intravenosa, plasmaferese terapêutica, pulsoterapia com metilprednisolona, uso de prednisona oral, azatioprina e ciclofosfamida.

Oito pacientes (21,0%) não receberam nenhuma forma de tratamento farmacológico, por apresentarem um quadro de paresia com predomínio distal e leve a moderada intensidade.

Curso clínico	No	%
Tratamento	30	79%
Progressivo	22	
Responsivo ao tratamento	19	63,30%
Não responsivo ao tratamento	3	10,00%
Recorrente	8	
Responsivo ao tratamento	8	26,60%
Não responsivo ao tratamento	0	
Não tratamento	8	21%

Tabela 4.2 - Resposta ao tratamento, de acordo com o curso clínico na PDICI.

4.2 ACHADOS LIQUÓRICOS

A punção lombar foi realizada em 31/38 pacientes (81,5%). Nenhum dos exames líquóricos apresentou pleocitose. Tomando como valor normal de proteinorraquia <45 mg/dL, 13/31 (42%) apresentaram hiperproteinorraquia, com média foi de 118,0 mg/dL, variação de 8-172,0 mg/dL.

4.3 ELETRONEUROMIOGRAFIA

Encontramos três padrões de anormalidade nos estudos de condução nervosa: 18(47,4%) desmielinizante, 17(44,7%) desmielinizante com degeneração axonal secundária e 3(8,0%) com padrão axonal.

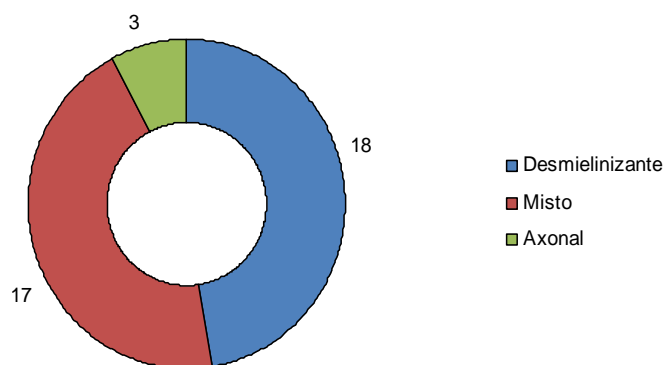


Figura 4.6.- Anormalidades eletroencefalográficas em 38 pacientes com PDICI

Quanto aos critérios desmielinizantes na condução nervosa, encontramos as seguintes alterações:

Tabela 4.3 - Frequência dos critérios eletroneuromiográficos para desmielinização.

Critério eletroneuromiográfico segundo INCAT	No	%
Bloqueio parcial da condução motora ou dispersão temporal anormal	20	52%
Prolongamento da latência motora distal	23	60%
Redução na velocidade de condução motora	30	79%
Prolongamento da latência mínima ou ausência das Ondas F	35	92%

4.4 RESULTADOS HISTOLÓGICOS QUALITATIVOS

A tabela abaixo sintetiza os diagnósticos histológicos da biópsia do nervo sural dos 38 casos de PDICI

Tabela 4.4 - Diagnóstico histológico de 38 biópsias do nervo sural na PDICI

Resultado da biópsia, microscopia de luz	
Anátomo patológico	No (%)
Neuropatia desmielinizante	19 (50%)
Neuropatia mista (desmielinizante e axonal)	17 (44,7%)
Neuropatia mista, predomínio axonal	2 (5,23%)

Em relação aos critérios suportes da AAN para o diagnóstico de PDIC foram encontrados em todos os casos fibras com bainha de mielina fina ou fibras desprovidas de bainha de mielina. A formação de bulbos de cebola foi observada em 7/38 (18,7%), e infiltrado de células mononucleares e edema endoneural foram encontrados em 10,5% e 5,2%, respectivamente.

Tabela 4.5 - Frequência dos critérios histológicos suportivos da AAN, 1991 na PDICI.
Critérios suportivos da AAN, 1991

Critério	N.o (%)
Edema endoneural ou perineural.	2 (5,2%)
Infiltrado de células mononucleares	4 (10,5%)
Formação dos bulbos de cebola	7 (18,4%)
Variações proeminentes nos graus de desmielinização entre os fascículos.	37 (97,3%)

Achados axonais estavam presentes em um número expressivo de biópsias, metade dos espécimes apresentaram axônio com calibre reduzido em relação a bainha de mielina, brotamento axonal em 47,3% e degeneração walleriana em 44,7% dos casos.

4.5 CORRELAÇÃO ENTRE PADRÕES DE ANORMALIDADES NA BIÓPSIA

4.5.1 Correlação entre padrões das anormalidades na biópsia e as variáveis numéricas

Nenhuma variável, idade, tempo do início dos sintomas, tempo de seguimento, capacidade funcional, hiperproteínoorraquia, densidade e número de fibras mielinizadas, apresentou diferença significativa para os padrões de biópsia.

Tabela 4.6 - Correlação entre os padrões das anormalidades na biópsia e variáveis numéricas

	χ^2	P
Idade	4,233	0,120
Início dos sintomas	0,498	0,780
Tempo de seguimento	1,176	0,555
Capacidade funcional	3,999	0,135
Hiperproteínoorraquia	1,917	0,383
Densidade de fibras	0,585	0,746
Número de fibras	4,280	0,118

Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

4.5.2 Correlação entre padrões das anormalidades na biópsia e fenótipo

Não houve diferença significativa entre os diferentes padrões de biópsia à microscopia de luz com o fenótipo.

Tabela 4.7 - Correlação entre os padrões das anormalidades na biópsia e o fenótipo dos pacientes com PDICI.

Padrão	Fenótipo		Total
	P=D	D>P	
Desmielinizante	(8) 44,4%	(11) 55,0%	(19) 50%
Misto	(10) 55,6%	(7) 35,0%	(17) 44,7%
Axonal	0%	(2) 10,0%	(2) 5,3%
Total	(18) 100,0%	(20) 100,0%	(38) 100,0%

Fisher-Freeman-Haltan $p = 0,29$ não há diferença significativa.

Fenótipo: P=D, fraqueza proximal = fraqueza distal; P>D= fraqueza distal > proximal.

4.5.3- Correlação entre padrões das anormalidades na biópsia de nervo com o curso da doença

Não foi observado diferença significativa entre os padrões de biópsias anormais e curso da PDIC, progressivo ou recidivante.

Tabela 4.8 - Correlação entre os padrões das anormalidades na biópsia e o curso dos pacientes com PDICI.

Padrão	Curso		Total
	Progressivo	Recorrente	
Desmielinizante	(13) 43,3%	(6) 75,0%	(19) 50,0%
Misto	(15) 50,0%	(2) 25,0%	(17) 44,7%
Axonal	(2) 6,7%	0,0%	(2) 5,3%
Total	(30) 100,0%	(8) 100,0%	(38) 100,0%

Testes exatos de Fisher; curso progressivo vs. padrão misto, $p = 0,24$ não há diferença significativa; entre curso progressivo vs. padrão axonal, $p = 1,00$ não há diferença significativa; entre padrão misto e curso axonal, $p = 1,00$, não há diferença significativa.

4.5.4 Correlação entre padrões das anormalidades na biópsia do nervo e resposta ao tratamento

Não houve diferença significativa entre os grupos desmielinizante e misto quanto a resposta ao tratamento, observando-se um resposta parcial ou total na maioria dos casos.

Tabela 4.9 - Correlação entre os padrões das anormalidades na biópsia e resposta ao tratamento

Padrão	Resposta ao Tratamento		Total
	Sim	Não	
Desmielinizante	(12) 46,2%	(2) 50,0%	(14) 46,7%
Misto	(14) 53,8%	(1) 25,0%	(15) 50,0%
Axonal	0,0%	(1) 25,0%	(1) 33,0%
Total	(26) 100,0%	(4) 100,0%	(30) 100,0%

Testes exatos de Fisher, resposta ao tratamento vs. padrão desmielinizante $p=1,00$ não há diferença significativa; resposta ao tratamento vs. padrão misto, $p=0,20$ não há diferença significativa; não responsivo ao tratamento v.s padrão axonal, $p=0,13$ não há diferença significativa.

4.6 RESULTADOS DA MORFOMETRIA

4.6.1 Achados morfométricos do grupo controle

Os dados morfométricos do grupo controle foram: a média da densidade de fibras mielínicas: $7.838/\text{mm}^2 \pm 10$ e média número de fibras mielínicas: 2420 ± 19 . A razão g foi de 0,60. O histograma de fibras mielínicas apresentou distribuição bimodal, com um pico de fibras entre 4 e 5 μm e outro pico entre 9 e 10 μm . (Figura 4.8)

4.6.2 Achados morfométricos na PDICI.

Os pacientes com PDICI, apresentaram redução em 65,8% do número de fibras mielínicas e de 55,2% na densidade de fibras mielínicas, quando comparados aos controles.

Tomando como normalidade a razão g (0,6) obtida do grupo controle, encontramos três grupos distintos quanto a razão g:

Grupo desmielinizante: valores $>0,7$, frequência de 50,0%.

Grupo intermediário: valores entre 0,5 e 0,6 com frequência de 10,5%.

Grupo axonal: valores $<0,5$, frequência de 39,50%.

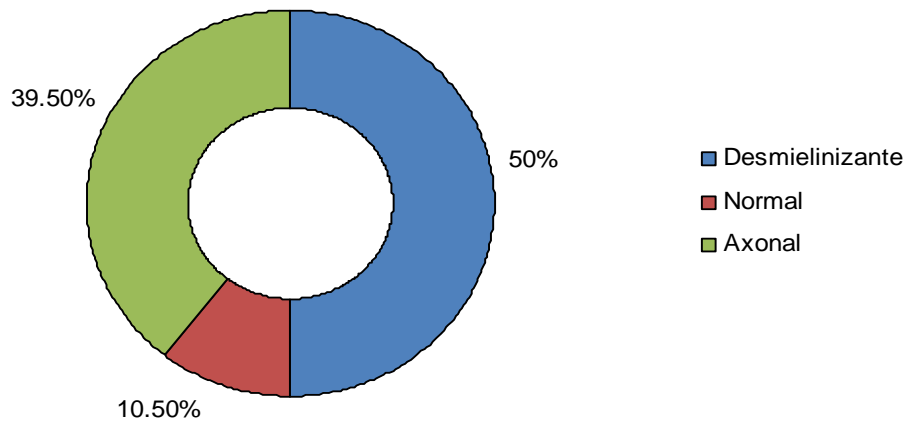


Figura 4.7 - Distribuição da razão g em 38 pacientes com PDICI.

Na comparação da distribuição de fibras mielínicas houve diferença significativa ($p < 0,01$) entre os grupos desmielinizante e axonal e entre os grupos desmielinizante e intermediário. Não houve diferença significativa ($p = 0,80$), entre os grupos axonal e intermediário.

Na comparação da distribuição da razão g, houve diferença significativa ($p < 0,01$) entre os três grupos entre si, ou seja, desmielinizante vs. axonal, desmielinizante vs. intermediário e axonal vs. intermediário.

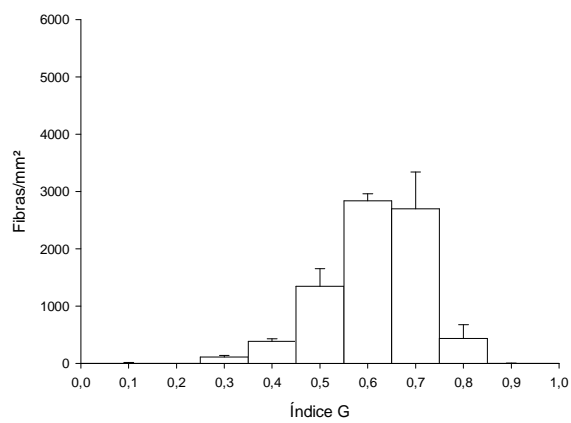
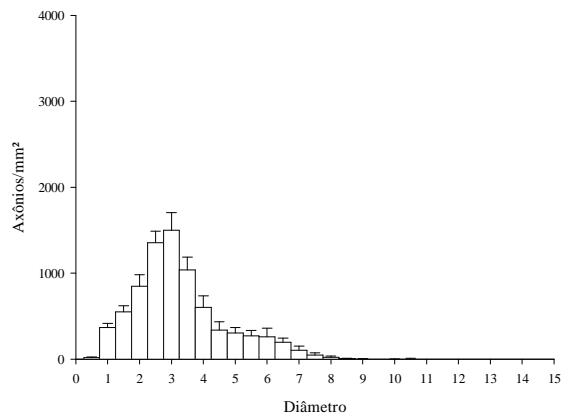
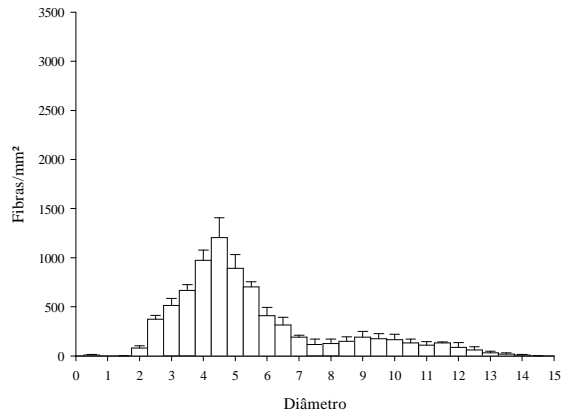


Figura 4.8 - Histograma de distribuição de fibras mielínicas, axônios e razão g dos controles.(n=4)

Grupo desmielinizante

O grupo desmielinizante, 19 pacientes, foi definido como uma razão g com tendência $>0,7$. O histograma dos diâmetros das fibras mielínicas foi unimodal, com desvio à esquerda e perda de fibras de grande calibre quando comparados com o grupo controle, notadamente após $7 \mu\text{m}$. O pico inicial foi em torno de $2 \mu\text{m}$ e mais amplo que os controles. (Figura 4.9).

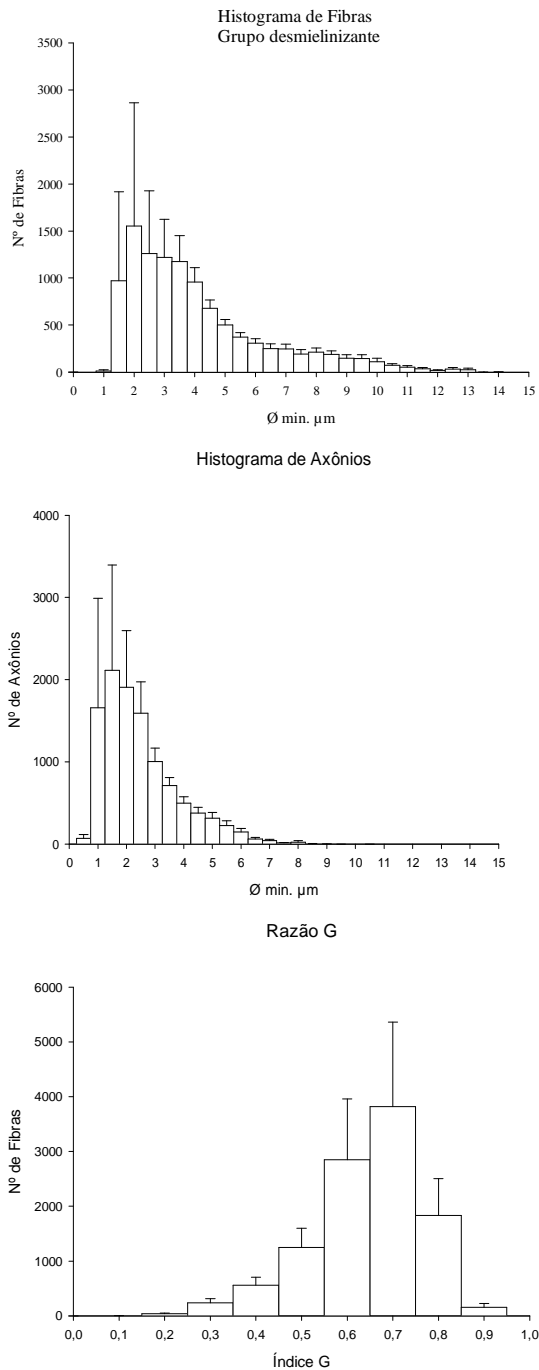


Figura 4.9 - Histograma de distribuição de fibras mielínicas, axônios e razão g do grupo desmielinizante (n=19)

Grupo intermediário

O grupo intermediário foi definido com uma razão g entre 0,5 e 0,6 e o histograma dos diâmetros das fibras mielínicas foi bimodal, com picos de fibras de pequeno calibre em torno de $4\mu\text{m}$ e um pico de fibras de grande calibre entre 8 e 9 μm . (Figura 4.10).

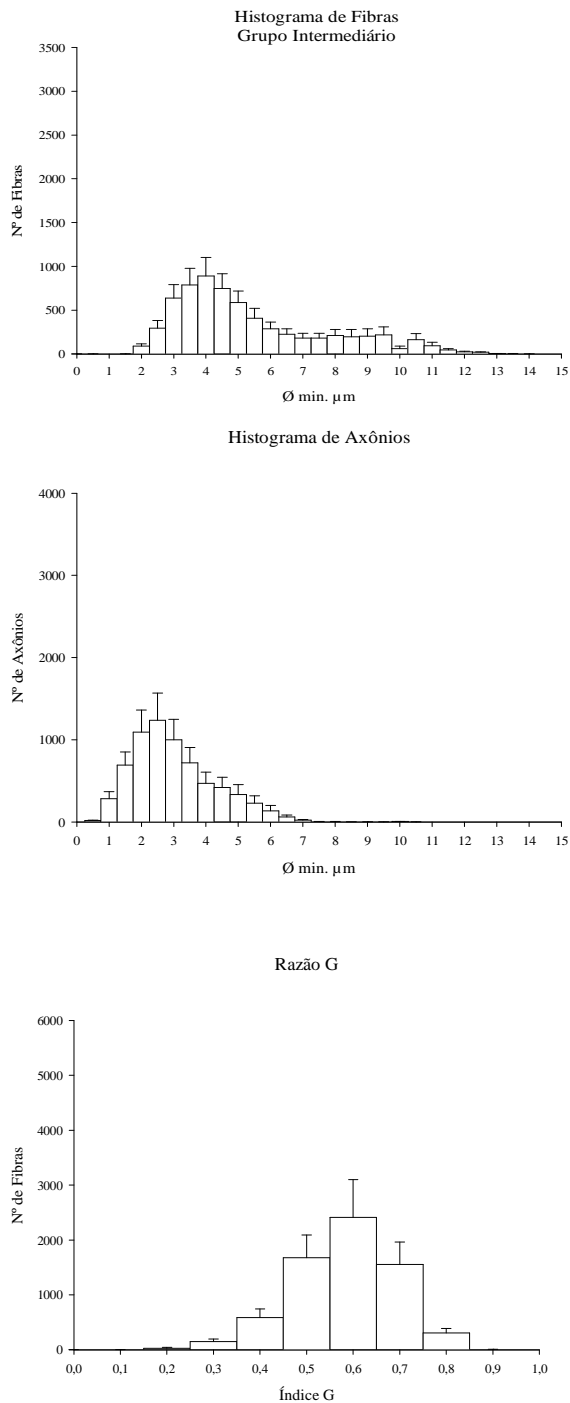


Figura 4.10 - Histograma de distribuição de fibras mielínicas, axônios e razão g, grupo intermediário (n=4)

Grupo axonal

O grupo axonal foi definido como uma razão g com tendência $<0,5$. O histograma dos diâmetros das fibras mielínicas foi bimodal, com picos de fibras de pequeno calibre em torno de $4\mu\text{m}$ e um pico de fibras de grande calibre entre 8 e $9\mu\text{m}$. (Figura 4.11).

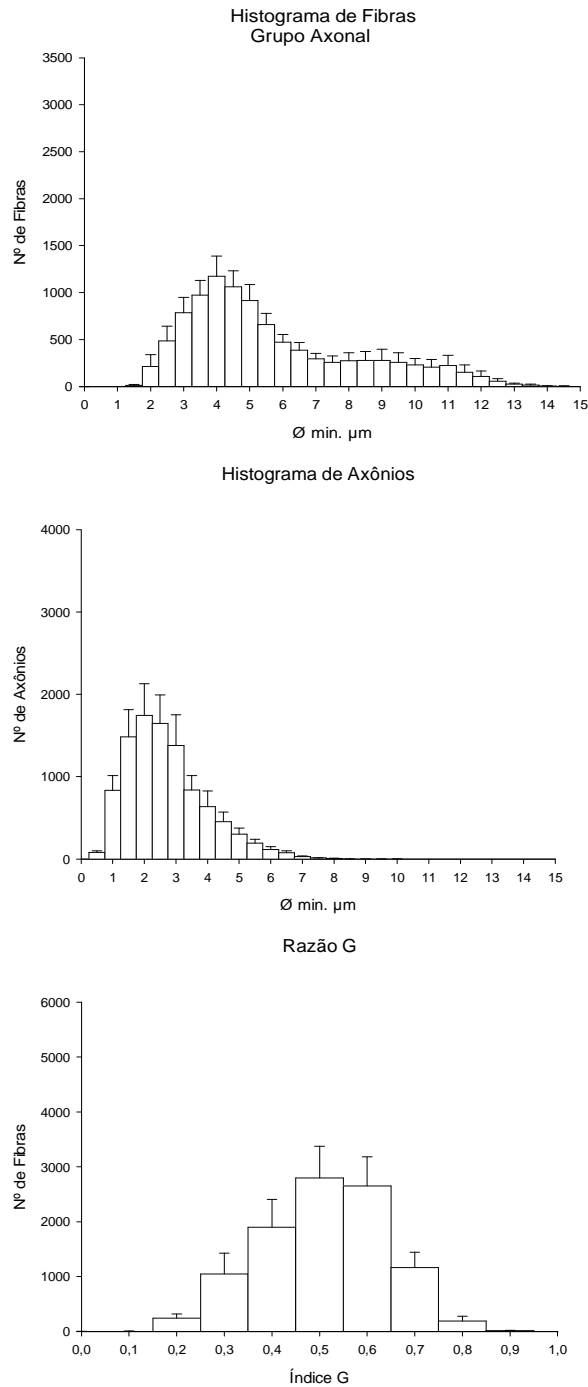


Figura 4.11 - Histograma de distribuição de fibras mielínicas, axônios e razão g, grupo axonal (n=15)

4.7 CORRELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS MORFOMÉTRICOS

4.7.1. Correlação entre a razão g e as variáveis numéricas

Foram correlacionados as variáveis relativas a morfometria (razão g, densidade e número de fibras mielínicas), com as variáveis, idade, início dos sintomas, tempo de seguimento, capacidade funcional e hiperproteínoorraquia.

Houve diferença significativa apenas para a variável proteínas ($p=0,048$), onde a razão g desmielinizante e intermediário apresentam valores significativamente superiores aos da razão g axonal.

Tabela 4.10 - Correlação entre a variável razão g com as variáveis numéricas:

	χ^2	P
Idade	3,527	0,171
Início dos sintomas	2,329	0,312
Tempo de seguimento	0,556	0,757
Capacidade funcional	2,688	0,261
Hiperproteínoorraquia	6,092	0,048
Densidade de fibras	1,548	0,461
Número de fibras	4,053	0,132

Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

4.7.2 Correlação entre a razão g e o fenótipo da doença

Dos dezenove pacientes, do grupo desmielinizante, oito apresentaram fenótipo de fraqueza P=D, e onze com padrão de fraqueza D>P. Dos quatro pacientes com razão g intermediária, três apresentaram fenótipo P=D e apenas um com fenótipo D>P. Dos quinze pacientes com razão g, compatível com padrão axonal, sete tinham curso P=D e oito com curso D>P. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos de razão g e o fenótipo dos pacientes.

Tabela 4.11 - Correlação entre os grupos da razão g e fenótipos em 38 pacientes com PDICI

Padrão	Fenótipo		Total
	P=D	D>P	
Desmielinizante	(8) 44,4%	(11) 55,0%	(19) 50%
Intermediário	(3) 16,7%	(1) 5,0%	(4) 10,5%
Axonal	(7)38,9%	(8) 40,0%	(15) 39,5%
Total	(18) 100,0%	(20) 100,0%	(38) 100,0%

Fisher-Freeman-Haltan $p = 0,58$ não há diferença significativa.

Fenótipo: P=D, fraqueza proximal = fraqueza distal; P>D= fraqueza distal > proximal.

4.7.3 Correlação entre a razão g e o curso da doença

Não houve diferença significativa entre os grupos de razão g e o curso da doença.

Tabela 4.12 - Correlação entre os grupos da razão g e o curso dos pacientes com PDICI.

Padrão	Curso		Total
	Progressivo	Recorrente	
Desmielinizante	(15) 50,0%	(4) 50,0%	(19) 50,0%
Intermediário	(3) 10,0%	(1) 12,5%	(4) 10,5%
Axonal	(12) 40,0%	(3).37,5%	(15) 39,5%
Total	(30) 100,0%	(8) 100,0%	(38) 100,0%

Testes exatos de Fisher.

Curso progressivo vs razão g intermediário $p=1,00$ não há diferença significativa. Curso progressivo vs. razão g axonal $p=1,00$ não há diferença significativa. Curso recorrente vs.razão g com padrão axonal $p=1,00$ não há diferença significativa.

4.7.4 Correlação entre os grupos da razão g e resposta ao tratamento

Dos dezesseis pacientes com razão g desmielinizante, treze responderam ao tratamento e apenas três não foram responsivos ao tratamento. Onze pacientes com razão g axonal, dez responderam ao tratamento e apenas um não respondeu ao tratamento. Três pacientes com razão g intermediária responderam ao tratamento. Não houve diferença significativa entre os grupos da razão g e resposta ao tratamento.

Tabela 4.13 - Relação entre razão g e resposta ao tratamento em 30 pacientes com PDICI.

Padrão	Resposta ao Tratamento		Total
	Sim	Não	
Desmielinizante	(13) 50%	(3) 75,0%	(16) 53,3%
Misto	(3) 11,5%	0,0%	(3) 10,0%
Axonal	(10)38,5%	(1) 25,0%	(11) 36,7
Total	(26) 100,0%	(4) 100,0%	(30) 100,0%

Testes exatos de Fisher

Resposta ao tratamento vs. razão g normal $p=1,00$ não há diferença significativa.

Resposta ao tratamento vs.razão g axonal $p=1,00$ não há diferença significativa..

Não responsivo ao tratamento vs. razão g axonal $p=1,00$ não há diferença significativa.

4.8 Associação entre eletroneuromiografia, biópsia na microscopia de luz e razão g.

Na análise de correspondência múltipla entre os padrões de anormalidade na condução nervosa, na biópsia nervosa e os grupos de razão g, observa-se que há uma tendência entre as seguintes associações: eletroneuromiografia desmielinizante, biópsia desmielinizante e razão g com tendência intermediária e desmielinizante.

Há uma tendência de associação entre eletroneuromiografia desmielinizante com degeneração axonal, biópsia mista e razão g axonal. No entanto esta tendência é pouco expressiva em virtude da inércia ser de 50,27%.

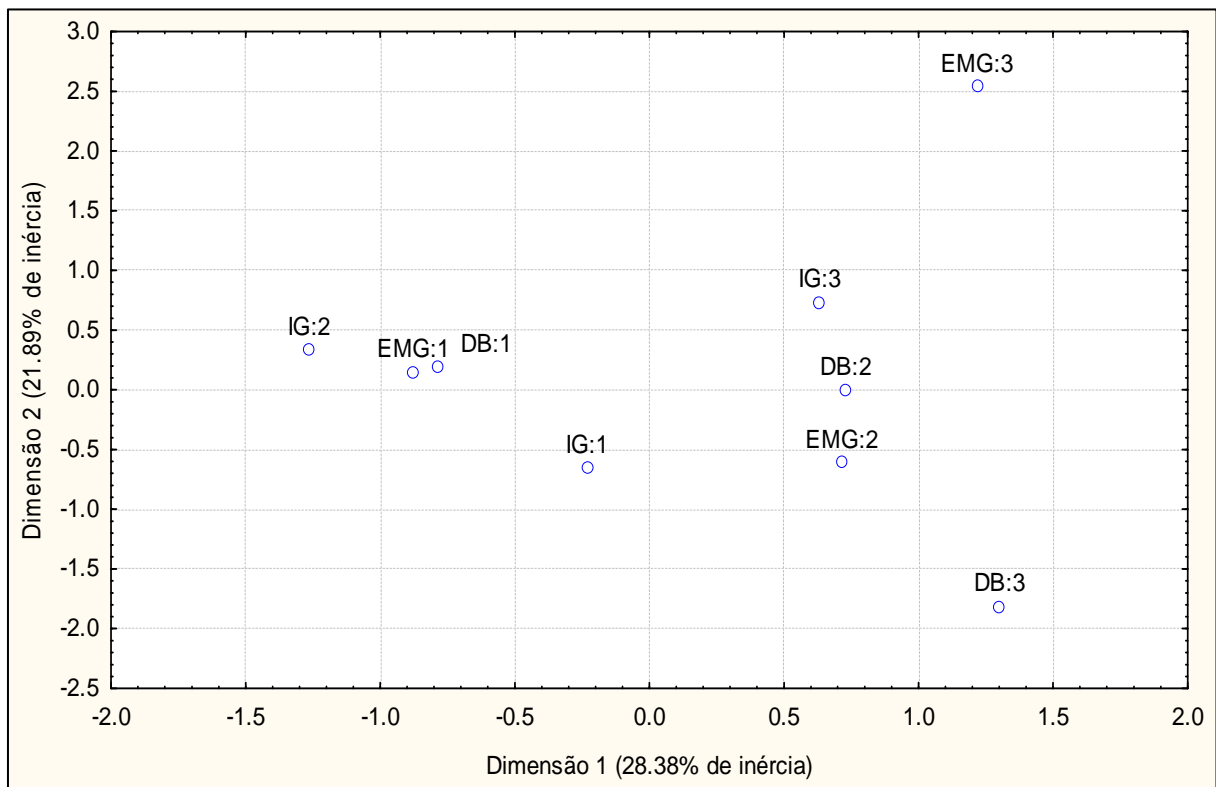


Figura 4.12 - Representação bidimensional entre eletroneuromiografia, biópsia e razão g, total de inércia de 50,27%

IG1: razão g desmielinizante ; IG2: razão g intermediária e IG3: razão g tendência axonal.
 EMG1: eletroneuromiografia desmielinizante; EMG2: eletroneuromiografia desmielinizante com degeneração axonal secundária; EMG 3: eletroneuromiografia axonal.
 DB1: biópsia desmielinizante; DB2: biópsia mista (axonal e desmielinizante); DB3: biópsia axonal.

4.9 Associação entre razão g, curso da PDIC, capacidade funcional e resposta ao tratamento.

Na análise de correspondência múltipla, observa-se que não há uma forte tendência entre as associações entre os grupos de razão g, gravidade e resposta ao tratamento.

Há uma tendência entre a associação do curso progressivo com incapacidade funcional mais grave e entre curso recidivante e incapacidade leve a moderada.

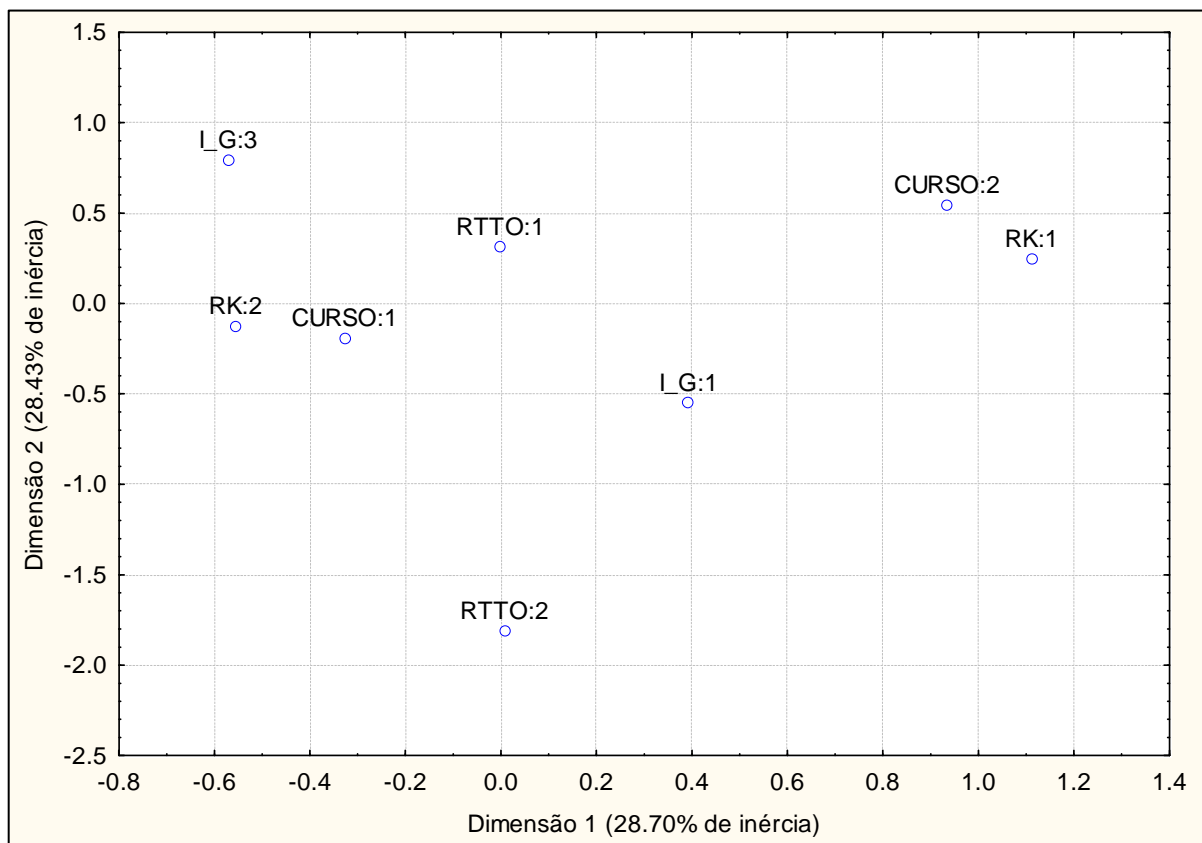


Figura 4.13 - Representação bidimensional entre razão g, capacidade funcional, curso da PDICI e resposta ao tratamento, total de inércia de 66,05%.

CURSO1: progressivo; CURSO2: recorrente.

IG1 : razão g com tendência desmielinizante ; IG3: razão g com tendência axonal.

RK1: incapacidade funcional leve/moderada; RK2: incapacidade funcional grave.

RTTO1: resposta parcial/completa ao tratamento; RTTO2: não resposta ao tratamento.

4.10 Associação entre biópsia e o curso da PDIC, capacidade funcional e resposta ao tratamento.

A análise de correspondência múltipla entre os padrões de biópsia, curso da PDIC, capacidade funcional e resposta ao tratamento, observa-se que há uma tendência entre as associações entre o padrão misto (desmielinizante e axonal) e o curso progressivo e incapacidade grave.

Quanto à resposta ao tratamento, não observamos uma tendência de resposta entre as biópsias desmielinizante e misto. O padrão axonal, por apresentar apenas três casos, foi excluído da análise.

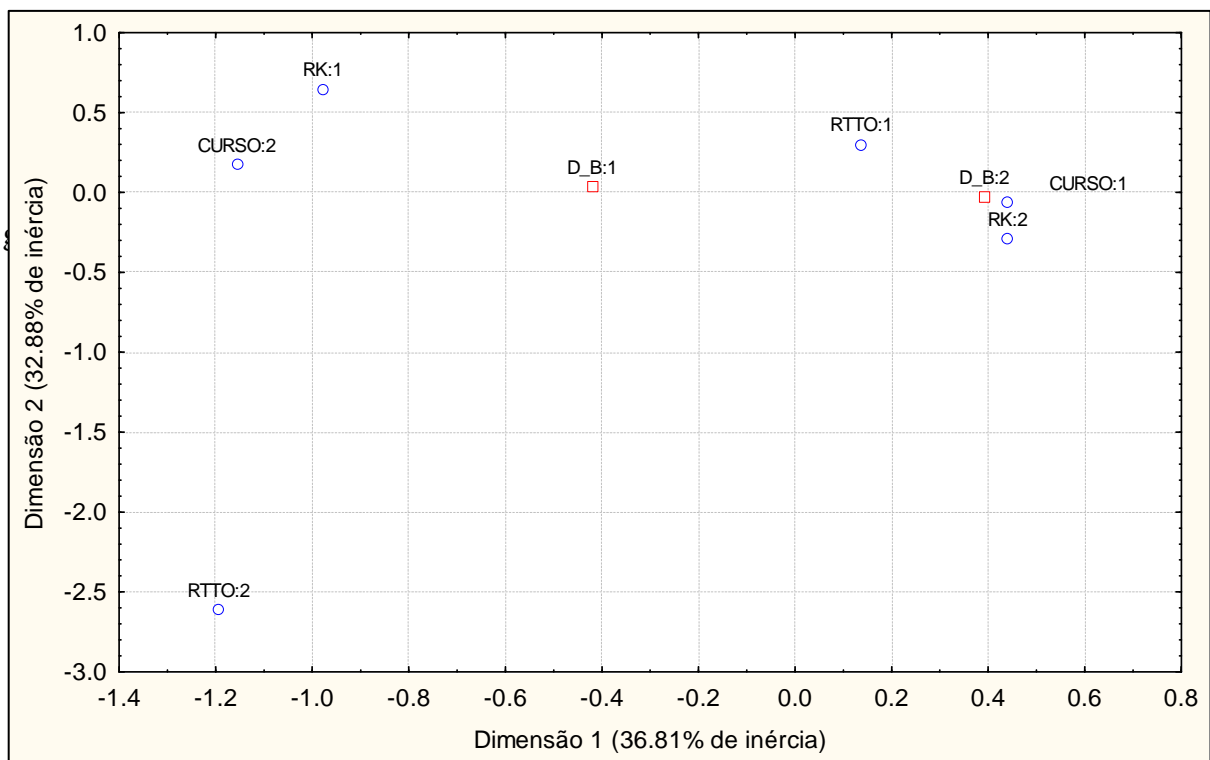


Figura 4.14.- Representação bidimensional entre biópsia, capacidade funcional, curso da PDICI e resposta ao tratamento, total de inércia 69,69%.

CURSO1: progressivo; CURSO2: recorrente.

DB1: biópsia desmielinizante; DB2: biópsia mista (axonal e desmielinizante); DB3: biópsia axonal.

IG1 : razão g tendência desmielinizante ; IG2: tendência axonal.

RK1: incapacidade funcional leve/moderada; RK2: incapacidade funcional grave.

RTTO1: resposta parcial/completa ao tratamento; RTTO2: não resposta ao tratamento.

5 DISCUSSÃO

Nós investigamos os espécimes de biópsia do nervo sural de 38 pacientes com PDICI, entre 1989 e 2008. Os critérios de inclusão foram o do grupo INCAT. Nosso objetivo foi verificar a existência de padrões de alterações na morfometria e a correlação destas alterações com parâmetros clínicos, laboratoriais, eletrofisiológicos. Como controles para análise morfométrica, utilizamos quatro espécimes de nervo sural, provenientes de autópsias sem doença do nervo periférico conhecida.

Idade, Sexo

Com relação à idade, nossos casos apresentaram uma idade média de $42,4 \pm 21,3$ anos na apresentação clínica da PDIC, com uma variação de 2-76 anos. No entanto, quando estratificados por décadas, 65% dos casos iniciaram após os 40 anos. Nas casuísticas da literatura há uma variação na idade, Dyck et al. (1975), 35,4 anos; Mc Combe, Pollard e Mcleod (1987), 35,4 anos; Barohn et al. (1989); 47,8 anos; Calia, Oliveira e Gabbai (1997), 33,7 anos; Nascimento (1998), 36,7 anos.

A distribuição relativa ao gênero da nossa série, 60% sexo masculino e 40% foi semelhante a outras séries (DYCK et al., 1975; MC COMBE; POLLARD; MCLEOD, 1987; BAROHN et al., 1989; CALIA, OLIVEIRA E GABBAI, 1997, NASCIMENTO, 1998).

Tempo de seguimento

O tempo de seguimento dos nossos pacientes foi em média de 48 meses, mediana de 30,5 meses. Este período de tempo, quando comparado com a literatura, é mais extenso, do que a casuística de Barohn et al. (1989), que foi em média de 34 meses; Nascimento (1998) média de 26,6 meses; e menor que a série de Dyck et al. (1975) de 7,4 anos e comparável com o de Calia, Oliveira e Gabbai (1997), média de 50,5 meses. Este tempo de seguimento possibilitou uma avaliação adequada sobre vários aspectos clínicos da PDIC, especialmente na definição dos casos como idiopáticos, quanto à definição do curso progressivo ou recorrente, e resposta ao tratamento.

Características clínicas

Não tivemos nenhum caso com antecedente infeccioso prévio. Albers, Donofrio e McGonagle (1985) ressaltaram que a ocorrência de um evento antecedente no início dos sintomas é raro quando comparada com a Síndrome de Guillain-Barré. No entanto, Mc Combe, Pollard e McLeod (1987), relataram que em 32% dos seus casos havia história de infecção precedente, notadamente infecção por citomegalovírus ou vacinação prévia.

A maioria dos pacientes com PDICI apresenta uma combinação de fraqueza, arreflexia ou hiporreflexia e perda sensitiva, geralmente leve e acometendo com maior frequência as fibras grossas, com as queixas disestésicas incomuns. O envolvimento dos pares cranianos é descrito, mas menos frequentes que na síndrome de Guillain-Barré. (ALBERS et al., 1985).

Encontramos como manifestações clínicas mais comuns fraqueza em 95%, arreflexia tendinosa em 92% dos casos. As alterações sensitivas, notadamente perda sensitiva correspondente ao acometimento de fibras grossas, foram observados em 79%. Parestesias distais nos membros superiores e/ou nos membros inferiores foram os sintomas sensitivos mais comuns, ocorrendo em 52% em nossa série. Dores intensas, distais nos membros, envolvimento dos pares cranianos, ataxia de marcha e tremor postural foram observados em 13% de nossos casos.

Nossos casos se assemelham aos descritos na literatura como a apresentação clássica ou típica da PDIC. Dyck et al. (1975) encontraram, em 53 pacientes, os seguintes achados clínicos: fraqueza motora 85%, parestesias em 79%, dores espontâneas em 30%. Na série de Mc Combe, Pollard e McLeod (1987), a fraqueza estava presente em 94% dos pacientes e parestesias, como sintoma inicial em 64%, e a perda da sensopercepção e da sensibilidade vibratória em 72%. Dores importantes foram descritos em 20% dos casos e envolvimento dos pares cranianos em 16% (4% nervo facial). Tremor foi observado em 3% dos casos.

Barohn et al. (1989), relataram fraqueza em todos os 60 casos, arreflexia tendinosa em 95%, perda sensitiva em 86% e paralisia facial em 13%.

Na nossa série, os nervos cranianos estavam acometidos em 5/38 (13,1%) dos pacientes, porém mais frequentemente os pares bulbares, traduzido por quatro casos com disfagia e apenas um caso com paralisia facial periférica. A frequência de paralisia facial periférica de nossa série é compatível a de Dyck et al. (1975).

Não observamos nenhum caso de acometimento dos pares cranianos oculomotores, como descritos em outras séries da PDIC (MC COMBE; POLLARD; McLEOD, 1987; AZULAY et al. 1992).

O padrão de fraqueza presente nos músculos proximais e distais é descrito como típico nas polineuropatias desmielinizantes adquiridas. Nos nossos casos, os fenótipos de fraqueza com predomínio distal e simétrico distal e proximal foram encontrados, respectivamente, em 52% e 48% dos casos, desta forma não houve um predomínio sobre a distribuição da fraqueza.

O curso da doença foi progressivo em 79% dos nossos pacientes e recidivante em 21%, muito próxima ao descrito por Haq et al. (2000), em que 83% apresentavam forma progressiva e 16% a forma recidivante

Na maioria das casuísticas, o predomínio é da forma crônica progressiva em relação ao recorrente. Dyck et al. (1975), o curso foi progressivo em 66% dos casos e recorrente em 34%; Barohn et al. (1989) 54% progressivo e 46% recidivante; Calia, Oliveira e Gabbai (1997) 61% forma progressiva e 39% recidivante; Mygland, Monstad e Veleder (2005) 89% crônico e monofásico e 11% recidivante. A única exceção é a série de 92 pacientes de Mc Combe, Pollard e Mc Leod (1987), na qual a predominância foi do curso recidivante em 65% dos casos.

Capacidade funcional e resposta ao tratamento

A média do escore de Rankin, na avaliação inicial, foi de $3,1 \pm 1,1$. Incapacidade grave ($\text{Rankin} \geq 3$) estava presente em 25 pacientes e em 13 o quadro foi leve ou moderado. ($\text{Rankin} \leq 2$).

Trinta pacientes foram tratados, e oito não receberam tratamento principalmente pelo quadro clínico ser leve a moderado, com pouco prejuízo às atividades da vida diária. Dos pacientes com curso progressivo, 19(86%) responderam ao tratamento e 3(10%) não responderam a qualquer forma ou combinação de terapia. Dos oito pacientes com curso progressivo tratados, todos responderam ao tratamento.

Esta taxa de resposta ao tratamento, muito elevada, coincide com Barohn et al. (1989), em que 95% dos pacientes apresentavam melhora inicial ao tratamento e no seguimento 51% recuperação completa, porém metade com recidiva. Cinco (8,3%) dos pacientes não

mostraram nenhuma melhora com qualquer forma de terapêutica habitual empregada na PDIC.

As taxas de respostas ao tratamento foram superiores a série de Dyck et al. (1975) onde 64% melhoraram com o tratamento inicial, e no seguimento de sete anos, 28% dos pacientes permaneciam acamados ou na cadeira de rodas, com óbito pela doença em 16% dos casos. Mc Combe, Pollard e Mcleod (1987) relataram que 71% dos pacientes responderam ao tratamento e estavam independentes, 2% incapazes de deambular e 6% morreram pela doença. Possivelmente a menor resposta ao tratamento deveu-se ao menor arsenal terapêutico na época, restritos ao uso de corticosteróides e plasmaferese.

Proteinorraquia

Austin (1958), descreveu a hiperproteinorraquia durante os surtos de remissão em dois de seus pacientes, e desde então é considerada como critério suportivo na maioria dos critérios diagnósticos de PDIC.

O exame liquorico foi realizado em 82% dos nossos pacientes. Destes apenas 42% apresentavam hiperproteinorraquia, com média de 118 mg/dl.

Dyck et al. (1975) 90% hiperproteinorraquia com média de 137,6 mg/dl; Azulay et al. (1992) encontraram valores anormais em 88% dos casos, média $1,64 \pm 1,32$ g/dl. Bouchard et al. (1999) 90% dos pacientes apresentavam hiperproteinorraquia, média de 0,5 g/dl.

Eletroneuromiografia

As anormalidades na condução nervosa foram desmielinizante em 47% , desmielinizante com degeneração axonal secundária em 45% e axonal em 8% dos casos.

As alterações mais freqüentes foram: ausência ou prolongamento das latências mínimas das Ondas F em 92%, redução na velocidade da condução motora em 79%, prolongamento da latência motora distal em 60% e na metade dos casos a presença de bloqueio parcial da condução motora ou dispersão temporal anormal.

Barohn et al. (1989) encontraram redução significativa na velocidade de condução motora em 66% dos casos, e quatro pacientes apresentavam leve redução na velocidade de condução motora, valor considerado inconclusivo para neuropatia desmielinizante crônica. O

bloqueio parcial da condução motora e/ou dispersão temporal anormal foi encontrada respectivamente nas frequências de 11,7 e 13,3%.

Bouchard et al. (1999) relataram um padrão desmielinizante em 73% dos casos, bloqueio de condução motora em 14% e condução motora normal em 19% dos pacientes e nenhum caso com padrão axonal.

Este resultado é discordante dos nossos, onde a desmielinização primária foi observada em 47% dos casos e desmielinização com degeneração axonal secundária em 15%. Uma grande parte de nossos pacientes realizaram vários exames eletroneuromiográficos e como o tempo de seguimento foi bastante amplo, foi possível detectar anormalidades axonais no seguimento, justificando desta forma o número elevado da associação entre os achados axonais e a desmielinização primária.

Vallat et al. (2003) estudaram 44 pacientes com diagnóstico patológico de PDIC e oito não preenchiam nenhum critério eletrofisiológico para PDIC. Entre estes, seis foram tratados e cinco responderam favoravelmente às terapias convencionais da PDIC. Sem as informações provenientes da biópsia nervosa, os pacientes não seriam tratados efetivamente devido aos achados eletrofisiológicos terem sido interpretados como primariamente axonais.

Harbo, Andersen e Jackobsen (2008) compararam o eletroneuromiografia com a avaliação quantitativa de força muscular em 22 pacientes com PDIC e mostraram que a amplitude dos potenciais compostos de ação muscular bem como as latências distais motoras estavam fortemente relacionados com o grau da força muscular, enquanto indicadores de desmielinização, como bloqueio parcial da condução motora ou ausência da Ondas F se relacionaram de forma inconsistente com força muscular. Concluíram que sinais da perda axonal na eletroneuromiografia e a fraqueza muscular sugerem perda axonal secundária em adição aos achados desmielinizantes.

Biópsia do nervo sural

A biópsia do nervo sural de nossos casos mostraram a seguinte distribuição: padrão desmielinizante em 50%, mista (desmielinizante e axonal) em 45% e com predomínio axonal em 5% dos casos. Em nenhum dos casos a biópsia do nervo sural foi normal.

Em relação aos critérios histológicos suportivos da AAN, 1991, encontramos em todos os nossos casos, variações proeminentes nos graus de desmielinização entre os fascículos,

seguidos pela presença de formação de bulbos de cebola em 18% , infiltrado de células mononucleares em 10% e edema endoneural ou perineural em 5% dos casos.

Os achados patológicos característicos na PDIC são a presença de desmielinização segmentar e remielinização, como a demonstração da formação de bulbos de cebola e infiltração de células mononucleares no endoneuro (KRENDEL et al., 1989; DICK et al., 1993), porém os estudos morfológicos dos nervos sensitivos na PDIC mostram, além dos achados desmielinizantes, perda axonal (DYCK et al., 1975; PRINEAS; MC LEOD, 1976).

A freqüência das alterações patológicas desmielinizantes, observada no cortes semi-finos à microscopia de luz, dos nossos casos são similares aos encontrados por Barohn et al. (1989) desmielinização e remielinização 48,2%. Achados patológicos mistos em 14,5%, axonopatia em 21,4%, predomínio axonal em 2,4% e em 18% dos casos biópsias normais. Embora os autores não tenham especificado como diferenciaram os padrões mistos do padrão axonopatia, estes, se somados, atingem 36%, valores mais próximos do nosso grupo misto.

Bouchard et al. (1999) analisaram 95 biópsias nervo sural e os resultados no estudo de fibras dissociadas foram desmielinizantes em 72%; mistas (axonal e desmielinizantes) em 21% e em predominantemente axonal em 5%. O aumento de células inflamatórias no endoneuro ocorreu em 18%, formação de bulbo de cebola em 17%, valor este semelhante as nossas biópsias.

Azulay et al. (1992), encontraram indícios de desmielinização e remielinização com achados de bainha de mielina fina e axônios sem bainha de mielina em 90%, formações de bulbo de cebola em 28% dos casos, achados de degeneração axonal em 55% dos casos e em apenas 15% com infiltrados de células mononucleares do endoneuro.

Krendel et al. (1989) compararam 14 pacientes com PDICI com outras formas de neuropatia. Os achados patológicos encontrados foram com infiltrado de células inflamatórias pericapilar no endoneuro em 29%, formação de bulbos de cebola em 36% e em 50% das biópsias desmielinização predominante. Nenhum dos achados foi específico, porém a formação de bulbos de cebola e a presença de infiltrados mononucleares pareceram ser úteis para o diagnóstico de PDIC.

Nascimento (1998) avaliou 44 nervos de pacientes com PDIC. Achados desmielinizantes e de remielinização estavam presentes em 94%, infiltrados de células mononucleares de leve intensidade em 40% dos casos, formação de bulbos de cebola em 54% e em lesões axonais em 45%. Conclui que a biópsia deve ser realizada em casos que, clinicamente, parecem PDIC, porém os resultados do líquido e da eletroneuromiografia não sustentam este diagnóstico.

Bosboom et al. (1999) compararam a presença de células T presentes no nervo sural em pacientes com PDIC, neuropatia causada por vasculite, polineuropatia axonal crônica e controle normais. Não encontraram correlação entre a presença de células T e desmielinização mais grave, comparando com os casos com contagem de células T normais. As células T no endoneuro estavam presentes em apenas 26%, e foi pouco específica, pois também ocorriam nos controles e nos casos de polineuropatias axonais crônicas idiopáticas.

Prineas e McLeod (1976), avaliaram vinte e seis biópsias, destes 23 com curso recorrente. As biópsias foram normais em 26% dos casos, mesmo à microscopia eletrônica e nos estudos de fibras dissociadas. Desmielinização prévia sem evidência de desmielinização ativa ou da presença de células inflamatórias foram encontrados em 38% dos casos. A presença de edema subperineural e evidências equívocas de desmielinização foram observadas em 12%. Apenas em dois pacientes foram observados a presença de degeneração walleriana e agrupamento de fibras mielinizadas.

Em nossos casos, na biópsia do nervo sural, encontramos um número expressivo de achados axonais. Metade dos casos apresentou axônio fino, em relação à bainha de mielina, brotamento axonal em 47% e degeneração walleriana em 45%.

Prineas e McLeod (1976) encontraram uma redução de mais que 50% do volume do axônio, associado com um aumento da compactação das organelas axonoplasmáticas e retração do axolema.

Haq et al. (2000), no estudo de fibras dissociadas 17/24 (71%) dos pacientes com PDIC apresentavam acometimento axonal e, no total uma média de 5% das fibras dissociadas mostravam degeneração axonal.

Calia, Oliveira e Gabbai (1997) avaliaram 7 biópsias de pacientes com PDICI e observaram em seis espécimes a presença de degeneração axonal, com os achados de redução do número de fibras, ovóides de mielina e brotamento axonal, associados a ocorrência de desmielinização e remielinização em todos os pacientes.

Vital e Vital, (2000) estudaram 42 pacientes, à microscopia eletrônica, e observaram que as lesões axonais crônicas estavam presentes em 57% dos casos e que, em quatro casos, os achados axonais ocorriam sem desmielinização primária.

Esta disparidade é explicada pelo caráter segmentar e a localização aleatória da desmielinização, a diversidade do momento evolutivo ou quando a biópsia foi realizada e a técnica utilizada. (KRENDEL et al., 1989).

Embora a perda axonal seja considerada secundária ao processo desmielinizante, seu mecanismo exato da degeneração axonal ainda não está determinado completamente.(LEWIS, 2007).

Estudos morfométricos

No grupo controle a densidade de fibras mielínicas teve como média 7838/mm² e o número de fibras mielínicas encontrado foi em média 2420. O histograma da distribuição das fibras mielínicas mostrou um padrão bimodal, com pico de fibras de pequeno calibre entre 4 e 5µ e o de fibras de grande calibre entre 9 e 10µm. A razão g encontrada foi de 0,60.

Jacobs e Love (1985), em um amplo estudo de 27 controles normais, com variação de idade entre 37 semanas e 77 anos, encontraram que entre 2 e 60 anos, a densidade de fibras mielínicas permanece constante entre 7.500 e 10.000/mm² e das fibras não mielínicas entre 30.000 e 40.000/mm². O número total de fibras mielínicas e não mielínicas variou entre 3.330 e 8.000 e 10.500 e 45.500 respectivamente.

Acima de 60 anos, a densidade de fibras mielínicas variava entre 4.000 e 7000/mm². O padrão de distribuição de fibras mielínicas no histograma de fibras era bimodal, com moda de distribuição de fibras de pequeno calibre entre 3-5µm e de fibras de grande calibre entre 8-10µm.

Em relação a idade, os autores chamam a atenção que em pacientes idosos, sem evidência de neuropatia periférica, há perda da relação normal entre a espessura da bainha de mielina e o diâmetro da fibra, levando a razão g mais baixa (JACOBS; LOVE, 1985; BEHSE, 1990).

Nos nossos casos, nove pacientes tinham acima de 60 anos de idade. Destes, 5 (55%) apresentaram morfometria com razão g >0,7, portanto desmielinizante e 3 (33%) razão g <0,5 e 1 (11,1%) com razão g entre 0,5 e 0,6. Desta forma, não constatamos que a idade possa ter influência em nossos resultados.

Friede e Beuche (1985), em um estudo normativo sobre morfometria e idade, afirmam que, a partir de dois anos de idade, já há uma nítida separação entre as duas populações de fibras mielínicas, com padrão bimodal característico.

Behse (1990) os valores normais foram: número de fibras mielínicas 5060 e 9460, até os 65 anos de idade com o limite inferior da normalidade de 4500 fibras. Razão g de 0,6,

acima de 8 anos de idade, e em crianças abaixo de 4 anos o valor da razão g esperada é mais alta, devido a menor espessura da bainha de mielina, nesta faixa etária.

Afirma que a densidade de fibras é um parâmetro com pouca acurácia, pois a densidade de fibras depende do grau de retração das fibras devido a preparação, e que as alterações da densidade de fibras nas neuropatias periféricas podem ser causadas não só pela perda de fibras, bem como pelo aumento da área endoneural devido ao edema endoneural, ao aumento do tecido colágeno ou proliferação da célula de Schwann. Por estes motivos prefere expressar dados morfométricos pelo número de fibras.

Os poucos trabalhos de morfometria na PDIC relatam uma perda de fibras mielínicas, mas com percentuais diversos. 21% dos casos de Barohn et al. (1989); 30% no estudo de Prineas e McLeod (1976); 55% na série de Azulay et al. (1992) e 64% Bosboom et al. (2001), e 50,0% Fressinaud e Jean (2002).

Encontramos em 66% dos casos, redução do número de fibras mielínicas e redução de 55% na densidade de fibras mielínicas, quando comparados com os controles. Estes valores são compatíveis com os descritos. (AZULAY EL AL., 1992; BOSBOOM et. al., 2001).

Em relação aos valores da razão g, descrevemos três grupos de anormalidades: desmielinizante, axonal e intermediário, com as frequências de 50%, 40% e 10% respectivamente.

O grupo desmielinizante apresentou as seguintes características: razão g com tendência maior que $>0,7$, histograma de distribuição de fibras mielínicas com padrão unimodal, com perda da definição do segundo pico, devido a acentuada perda de fibras de grosso calibre.

O grupo axonal apresentou as seguintes características: razão g com tendência para valores $<0,5$ e histograma de distribuição das fibras mielinizadas com desvio para a esquerda. O histograma de distribuição de fibras mielínicas mostrou um padrão bimodal, com o pico de fibras finas em torno de 4μ e um segundo pico das fibras grossas entre 8-9 μm .

O grupo intermediário apresentou uma razão g entre 0,5 e 0,6 e o histograma de distribuição de fibras mielínicas semelhante ao grupo axonal, ou seja, bimodal, com dois picos, um em torno de $4\mu\text{m}$ e outro entre 8-9 μm .

Dyck et al. (1968) avaliaram o número e diâmetro de fibras mielínicas em indivíduos normais e com diversas desordens do neurônio motor inferior. Descreveram três pacientes com uma neuropatia crônica com achados patológicos de desmielinização e remielinização. A morfometria apresentou espectro de fibras característico de acordo com a gravidade do acometimento do nervo periférico: quando leve, houve um alargamento do primeiro pico e

uma definição pobre do segundo pico, este, deslocado em direção às fibras de pequeno calibre.

Nos nervos mais afetados, observou-se apenas um pico de fibras devido a perda de pelo menos metade das fibras de grosso calibre, em relação aos controles normais. Esta descrição do histograma da distribuição de fibras mielinizadas é semelhante ao do nosso grupo desmielinizante.

Em dois pacientes com neuropatia sensitivomotora recidivante com hiperproteorraquia, havia redução em metade das fibras mielinizadas em relação aos nervos normais e, igualmente, uma distribuição de fibras bimodal, semelhantes aos dos nervos sem doença, porém com o segundo pico levemente diminuído no seu diâmetro.

Oh (1978) descreveu 10 pacientes com neuropatia desmielinizante subaguda responsiva a corticosteróides. Em cinco pacientes foram realizados estudos morfométricos, destes, dois apresentavam redução no número de fibras mielinizadas em relação aos controles e em todos, o pico de fibras de grosso calibre estava ausente.

Azulay et al. (1992) relataram, em 20 casos de PDIC, uma perda de fibras mielínicas em 11 casos, e análise dos histogramas de distribuição de fibras mielínicas com uma perda predominante de fibras de grosso calibre, com uma distribuição unimodal, mesmo nos casos sem perda de fibras mielínicas.

Nascimento (1998) encontrou, em 44 nervos examinados, uma redução do número de fibras de grande calibre, com perda do padrão bimodal no histograma normal e aumento relativo do número de fibras de pequeno calibre na maioria dos nervos.

Nagamatsu et al. (1999) avaliaram 71 biópsias do nervo sural de pacientes com PDIC e compararam com 9 controles. A densidade de fibras mielínicas foi significativamente diminuída, 65,4% em relação ao grupo controle e se correlacionavam inversamente com a extensão da desmielinização e remielinização, e com a duração da doença. Os autores concluem que a perda de fibras mielínicas pode influenciar o prognóstico funcional na PDIC.

Como a razão g é determinada pela proporção do diâmetro do axônio pelo diâmetro da fibra, uma razão g alta deve ser esperada nas neuropatias desmielinizantes, uma vez que a remielinização leva a uma redução na bainha de mielina, com preservação do diâmetro axonal, no entanto, observamos nos pacientes com PDIC, que a razão g pode estar normal, elevada (desmielinizante) ou reduzida (axonal).

Bosboom et al. (2001) não encontraram diferenças entre 21 pacientes com PDIC quando comparados com 13 pacientes com polineuropatia axonal idiopática crônica nos parâmetros morfométricos, e desta forma concluíram que a razão g não discrimina os

pacientes com clínica e eletrofisiologia típica na PDIC dos pacientes com polineuropatia axonal crônica. Concluem, que a biópsia do nervo sural tem valor limitado no diagnóstico da PDIC.

Esta variabilidade na razão g, presente na PDIC pode ser explicada pelos seguintes mecanismos: (1) redução no calibre dos axônios na PDIC, que pode ser observado mesmo nos estágios iniciais do processo de desmielinização, mesmo antes da destruição da bainha de mielina, e persiste por meses durante o processo de remielinização. (2) edema da bainha de mielina, que foi descrito em pacientes com PDIC, com o adelgaçamento ou mesmo desaparecimento da bainha de mielina. (3) a presença de fibras regeneradas com bainha de mielina fina, resultando em uma elevação da razão g. (4) perda de pequenas fibras mielinizadas na PDIC, pois as fibras finamente mielinizadas tem uma razão g mais alta que as fibras de grosso calibre (BOSBOOM et al., 2001).

Correlação entre razão g, biópsia do nervo periférico e eletroneuromiografia.

Na análise de correspondência múltipla encontramos uma tendência da associação entre os achados axonais encontrados na eletroneuromiografia, na biópsia e do grupo com razão g com tendência axonal.

Achados desmielinizantes na eletroneuromiografia e na biópsia nervosa não tenderam a uma forte associação com o grupo de razão g desmielinizante ou intermediário.

A correlação entre os diagnósticos eletroneuromiográfico e patológico é pobre. Wilson, Parker e Fischer (2000) observaram que apenas 12 a 35% dos pacientes com biópsias comprovando PDIC apresentavam critérios eletrofisiológicos para desmielinização.

Os achados de velocidade de condução nervosa na apresentação, não se correlacionavam com resposta ao tratamento ou remissão, embora a redução distal na velocidade de condução motora, se relaciona com início subagudo e curso recidivante.

Barohn et al. (1989) estudaram 56 pacientes com PDIC e verificaram que, mesmo velocidades de condução motora <70% do limite inferior da normalidade não eram preditivas de desmielinização e/ou remielinização confirmadas na análise de fibras dissociadas dos nervos surais.

Haq et al. (2000) observaram que os achados desmielinizantes na microscopia eletrônica têm maior sensibilidade e especificidade que os estudos eletrofisiológicos. Os estudos de fibras dissociadas têm sensibilidade semelhante à condução nervosa. Salientam

que, mesmo em pacientes que não preenchiam critérios diagnósticos na condução nervosa ou fibras dissociadas da AAN, 50 a 75% foram responsivos ao tratamento.

Hann et al. (1996b), em um estudo randomizado de plasmaferese terapêutica, em quinze pacientes com PDIC, demonstraram que 7/8 pacientes com curso recidivante, apresentaram achados eletroneuromiográficos desmielinizantes com perda axonal associada e na biópsia nervosa com achados de desmielinização e remielinização apresentavam melhora importante com plasmaferese. Dos sete pacientes com doença progressiva crônica, cinco responderam favoravelmente a plasmaferese, porém os achados eletroneuromiográficos e histológicos mostravam, além do processo de desmielinização primária, degeneração axonal em vários graus. Os casos não responsivos a plasmaferese, grande quantidade de formação de bulbo de cebola e perda axonal foi observada.

Desta forma, a correlação entre o diagnóstico pela biópsia e a eletroneuromiografia é demasiadamente pobre. (MOLENAAR; VERMEULEN; DE HANN, 1998).

A falta de concordância entre biópsia e os achados eletroneuromiográficos pode ser explicado pelos seguintes: (1) os achados eletroneuromiográficos são relativos ao exame de nervos motores e os critérios histológicos são realizados em nervos sensitivos (2) não concordância topográfica entre os achados de desmielinização segmentar, costumeiramente proximais e o fragmento distal dos nervos, quer motores ou sensitivos, distais (3) os achados de desmielinização segmentar são esparsos mesmo dentro do mesmo nervo e podem ter graus variáveis de intensidade.

Correlação entre achados clínicos e biópsia nervosa.

Em relação às anormalidades qualitativas observadas nas biópsias dos nervos periféricos não encontramos correlação entre padrões na biópsia (desmielinizante, desmielinizante com degeneração axonal secundária e predominantemente axonal), características clínicas e resposta ao tratamento.

Em relação às anormalidades na morfometria (razão g, densidade e número de fibras mielínicas), não encontramos correlação entre as características clínicas e resposta ao tratamento dos nossos pacientes com PDIC.

A única correlação encontrada foi entre grupo desmielinizante e o nível de proteínas no LCR ($p=0,048$).

A análise de correspondência múltipla, mostrou que não houve uma forte tendência nas associações entre os grupos de razão g, gravidade e resposta ao tratamento; e também não observamos uma tendência de resposta entre as biópsias desmielinizante e mistas. Encontramos uma tendência de associação entre padrão misto (desmielinizante e axonal) e o curso progressivo e incapacidade grave.

Molenaar, Vermeluen e De Haan (1998), utilizaram análise de regressão logística dos achados clínicos e laboratoriais em pacientes com PDIC. Os autores encontraram que hiperproteínoorraquia e eletroneuromiografia com padrão desmielinizante foram fortes preditores para PDIC, e que não houve qualquer valor adicional para a biópsia do nervo sural.

Haq et al. (2000), encontraram que a resposta favorável ao tratamento foi observada em 88% dos pacientes que apresentavam hiperproteínoorraquia quando comparados com pacientes com nível de proteínas normais no LCR. Pacientes que responderam ao tratamento apresentavam as seguintes características: fraqueza distal simétrica, perda sensitiva predominantemente de fibras grossas, hiperproteínoorraquia, velocidade de condução menor que 80% do limite inferior da normalidade em pelo menos um nervo e bloqueio parcial da condução motora em pelo menos um nervo. Todos estes pacientes apresentavam nas biópsias desmielinização que preenchiam critérios mandatórios patológicos para PDIC.

Mygland, Monstard e Vedeler (2005), avaliaram 44 pacientes com PDIC, trinta e seis deles idiopáticos, 59% dos pacientes com curso crônico e em 11% recorrente, com o propósito de determinar se os achados clínicos iniciais e o padrão de acometimento da redução na velocidade de condução motora são parâmetros úteis para prever o curso e prognóstico. Pacientes com início agudo ou subagudo apresentaram uma alta frequência de curso recidivante, alta taxa de remissão e menor incapacidade ao final do segmento do que pacientes com início mais gradual.

Pacientes que responderam melhor ao tratamento tinham uma curta duração dos sintomas na apresentação da doença, níveis mais elevados de hiperproteínoorraquia e alto grau de incapacidade funcional na apresentação clínica do que os não responsivos ao tratamento.

Barohn et al. (1989) tentaram identificar quais achados clínicos ou laboratoriais que se correlacionavam com prognóstico. A idade, duração da doença, velocidade de condução motora ou amplitude dos potenciais de unidade motora, nível protéico no LCR ou achados da biópsia nervosa não foram preditivas para o prognóstico clínico.

Bosboom et al. (1999) avaliaram 23 pacientes que preenchiam critérios diagnósticos da AAN, observaram que os pacientes que apresentavam aumento das células T no espaço endoneural e subperineural se relacionavam com diferença significativa com

hiperproteínoorraquia e resposta ao tratamento, e com uma tendência para uma progressão mais rápida da doença, pior prognóstico, e curso mais grave da doença.

Porém, não encontraram relação entre os achados de número elevado de células T com perda de fibras mielínicas observadas nas biópsias do nervo sural ou achados desmielinizantes na eletroneuromiografia. Sugerem que a PDIC é uma desordem heterogênea também nos achados patológicos, pois pacientes com curso rápido e grave da doença apresentavam contagem de células T dentro da normalidade, concluindo que a presença de células T não é diagnóstica para PDIC.

Bouchard et al. (1999) encontraram que a idade de início precoce, dores e pródromos infecciosos e o curso recidivante estão relacionados com melhor prognóstico. Manifestações do SNC e tetraparesia inferem pobre prognóstico. Hiperproteínoorraquia e achados desmielinizantes nos testes eletrodiagnósticos tendem a ser mais freqüentes em pacientes com prognóstico ruim. Observaram que a perda axonal foi o achado mais sensível correlacionado com pobre prognóstico e a formação de bulbos de cebola, que foram mais comuns em neuropatias mais graves.

Relataram que a perda axonal tem um impacto maior no prognóstico que os achados de desmielinização ativa, infiltrados inflamatórios e formação de bulbos de cebola. Os achados axonais têm sido relacionados a um efeito atribuído ao foco inflamatório, ataque imunomediado dirigido ao axônio ou um aumento da pressão endoneural.

Mc Combe, Pollard e McLeod (1987), encontraram melhor resposta inicial a terapêutica nos pacientes com curso recorrente que progressivo, mas as diferenças na capacidade funcional no seguimento não alcançaram significância estatística.

Kubawara (2006) avaliaram 38 pacientes com PDIC, cinco anos após o tratamento. Os pacientes foram tratados com corticosteróides em 89%, IgIV em 45%, plasmaferese em 34% e terapia combinada em 34%. A remissão completa ocorreu em 26%, parcial em 61% e 13% dos pacientes eram incapazes de caminhar. Os pacientes que apresentavam remissão completa tinham curso subagudo, sintomas simétricos, boa resposta ao tratamento inicial e anormalidades distais na condução nervosa. Em contraste, os pacientes com início insidioso, assimetria dos sintomas e lentificação da velocidade de condução em segmentos intermediários estavam associados com refratariedade ao tratamento e maior número de remissões.

Fressinaud e Jean (2002), observaram que sete pacientes com PDIC, quando comparados com cinco controles sem envolvimento neurológico, apresentavam perda de fibras mielínicas em todos os casos, porém a razão g foi elevada em apenas três casos,

indicando desmielinização primária. Os dados confirmam a importância da lesão axonal na PDIC.

Bosboom et al. (1999) justifica o porquê dos achados de desmielinização e inflamação na biópsia do nervo sural não diferem entre neuropatias axonais e desmielinizantes. Na PDIC os achados patológicos são mais extensivos nas porções mais proximais dos nervos periféricos; o nervo sural é um nervo sensitivo, e os sinais e sintomas na PDIC são mais proeminentes que os sinais sensitivos e, finalmente, dependendo do tempo em que a biópsia foi realizada, se tardia, os achados específicos de desmielinização podem não ser proeminentes.

Em nossa série não demonstramos que a biópsia do nervo sural, em pacientes com PDIC, tenha um padrão específico ou mesmo típico, e sim apresentam uma diversidade de alterações, desmielinizantes primários e associados com degeneração axonal e até mesmo alterações axonais isoladas, observados qualitativamente como também por estudos morfométricos.

Também observamos que os achados histológicos não apresentam uma correlação com as características clínicas, gravidade da neuropatia, fenótipo e resposta ao tratamento, eletroneuromiográficas e laboratoriais, exceto pela correlação entre hiperproteinorraquia e razão g com tendência desmielinizante. Observamos também que não há correlação entre as anormalidades da biópsia nervosa, com parâmetros clínicos, eletrofisiológicos e resposta ao tratamento

Nossos dados corroboram a heterogenidade dos achados clínicos, eletrofisiológicos e histológicos, e permitem afirmar que a biópsia nervosa, qualitativa e quantitativa à microscopia de luz, tem um papel restrito no diagnóstico e nenhum valor preditivo quanto resposta ao tratamento.

Atualmente, a biópsia do nervo periférico na PDIC deve ser indicada nas seguintes situações (1) nos casos em que a apresentação clínica é muito sugestiva de PDIC, porém os estudos eletrofisiológicos e/ou exame líquórico são normais ou inconclusivos (2) casos atípicos, tais como as formas com predomínio distal, nas formas puramente sensitivas, e nas com envolvimento dos pares cranianos ou (3) estudos de condução sugestivos de dano axonal com mínimos achados desmielinizantes. (BAROHN et al., 1989; HAQ et al. 2000; VALLAT et al. 2003) (4) Em casos em que os potenciais motores ou sensitivos não podem ser detectados, bem como nos casos em que os achados eletroneuromiográficos são compatíveis com dano axonal, porém a presença de achados eletrofisiológicos desmielinizantes

considerados não usuais, tais como presença de Ondas A ou padrão anormal de respostas sensitivas do nervo mediano e sural. (BOUKHRIS et al., 2004).

6 CONCLUSÕES

- Os estudos morfométricos do nervo sural na PDIC, a razão g, o histograma de distribuição das fibras mielínicas permite diferenciar três grupos histológicos distintos, desmielinizante, axonal e intermediário.

- Estes padrões de anormalidades relativos à morfometria, não apresentaram correlação entre alterações qualitativas à microscopia de luz e alterações eletroneuromiográficas.

- Os achados histológicos não apresentam uma correlação com as características clínicas, gravidade da neuropatia, fenótipo e resposta ao tratamento, eletroneuromiográficas e laboratoriais, exceto pela correlação entre hiperproteinorraquia e razão g com tendência desmielinizante.

- A biópsia do nervo sural pode ser útil e deve ser reservada para casos em que a apresentação clínica é muito sugestiva de PDIC, porém os estudos eletrofisiológicos e/ou exame líquórico normais ou inconclusivos.

- A PIDC deve ser considerada como um diagnóstico sindrômico, devido a grande heterogeneidade dos achados clínicos, eletroneuromiográficos e histológicos.

6 REFERÊNCIAS

ALBERS, J. W.; DONOFRIO, P. D.; MCGONAGLE, T. K. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Muscle & Nerve**, v. 8, p. 528-539, 1985.

ALBERS, J. W.; KELLY, J. J. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. **Muscle & Nerve**, v. 12, p. 435 - 451, 1989.

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. Aids task force research criteria for diagnosis of Chronic Inflammatory Demyelinating Polineuropathy (CIDP): report. **Neurology**, Minneapolis, v. 41, p. 617-8, 1991.

ANDRADE, I. et al. Puede la biopsia de niervo sural orientar el tratamiento en la polineuropatía desmielizante crônica inflamatória? **Rev Neurol**, v. 33, p. 1005-9, 2001.

AUSTIN, J. H. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone and prednisone. **Brain**, v. 81, p. 157-194, 1958.

AZULAY, J. et al. Polyradiculonévrites chroniques : 25 cas. **Rev. Neurol**, Paris, v. 12, p. 752-761, 1992.

BAROHN, R. J. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. **Arch Neurol**, v. 46, p. 878-884, 1989.

BASTOS, P. G. Polirradiculoneuropatia crônica desmielinizante inflamatória idiopática e em pacientes com diabetes mellitus. 2001. 117p. Dissertação (Mestrado em Medicina)– Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

BEHSE, F. Morphometric studies on the human sural nerve. **Acta Neurol Scand**, v. 82, p 5-31, 1990. Supplement 132.

BOSBOOM, W. M. J. et al. The diagnostic value of sural nerve T cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Neurology**, Minneapolis v. 53, p. 837-845, 1999.

BOSBOOM, W. M. J. et al. Diagnostic value of sural nerve demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Brain**, v. 124, p. 2427-2438, 2001.

BOUCHARD, C. et al. Clinicopathological findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Neurology**, v. 52, n. 3, p. 498-503, 1999.

BOUKHRIS, S. et al. Atypical electrophysiologic findings in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) - diagnosis confirmed by nerve biopsy. **Neurophysiologie Clinique**, v. 34, p. 71-79, 2004.

BRIANI, C. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Neuromusc. Disord**, v. 6, p. 311-325, 1996.

BROMBERG, M. B. Comparison of electrodiagnostic criteria for primary demyelination in chronic polyneuropathy. **Muscle & Nerve**, v. 14, p. 968-976, 1991.

CALIA, L.; OLIVEIRA, A. S. B.; GABBAI, A. A. Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica: estudo de 18 pacientes. **Arq Neuropsiquiatr** v. 55, n. 4, p. 712-721, 1997.

CHIO, A. et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.79, p. 1349-1353, 2007.

COCITO, et al. Treatment response and electrophysiological criteria in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Eur J Neurol** v.13 p.666-672, 2006.

DYCK, P. J. et al. Histologic and teased-fiber measurements of sural nerve in disorders of lower motor and primary sensory neurons. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 43, n. 2, p. 81-123, 1968.

DYCK, P. J. et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. **Mayo Clin Proceedings**, v. 50, p. 621-637, 1975.

DYCK P. J.; OVIATT K, F.; LAMBET, E. H. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. **Ann Neurol**, v. 10, p. 22-226, 1981.

DYCK, P. J. et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. **Ann Neurol.**, v. 11 p. 136-141, 1982.

DYCK P. J.; PRINEAS, J.; POLLARD, J. D. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: DYCK, P. J.; THOMAS, P. K.; GRIFFIN, J. W.; LOW, P. A.; POLUSO, J. F. (Eds.). **Peripheral neuropathy**. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993. p. 1498-1517.

EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES. Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. **European Journal of Neurology**, v. 13, p. 326-332, 2006.

FRESSINAUD C.; JEAN, I. Polyradiculonévrites inflammatoires chroniques et cytoesquelette axonal: données morphométriques et immunocytochimiques. **Rev Neurol**, Paris, v. 6-7, p. 713-718, 2002.

FRIEDE, R. L.; BEUCHE, W. Combined scatter diagrams of sheath thickness and fibre caliber in human sural nerves: changes with age and neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 48, p.749-756, 1985.

GORSON, K. C. et al. Chronic motor axonal neuropathy: pathological evidence of inflammatory polyradiculoneuropathy. **Muscle Nerve**, v. 22, p. 266-270, 1999.

GORSON, K. C. et al. Influence of diabetes mellitus on chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Muscle Nerve**, v. 23, p. 37-43, 2000.

HAHN, A. F. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo controlled, cross-over study. **Brain**, v. 119, p. 1067-1077, 1996a.

HAHN, A. F. et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. **Brain**, v. 119, p. 1055-1066, 1996b.

HAQ, R. U. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a study of proposed electrodiagnostic and histologic criteria. **Arch Neurol**, v. 57, p. 1745-1750, 2000.

HARBO, T.; ANDERSEN, H.; JACKOBSEN J. Length-dependent weakness and electrophysiological signs of secondary axonal loss in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Muscle Nerve**, v. 38, p.1036-1045, 2008.

HUGHES, R. et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Ann Neurol**, v. 50, p.195-201, 2001.

HUGHES, R. A. C.; JEWITT, K. M.; SWAN, A. V. Cochrane systematic reviews of treatments for peripheral nerve disorders. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 9, p.127-129, 2004.

HUGHES, R. A. et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. **Lancet Neurol**, v. 7, n. 2, p.136-144, 2008.

IJIMA, M. et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.79, p. 1040-1043, 2008.

JACOBS, J. M.; LOVE, S. Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages. **Brain**, v. 108, p. 897-924, 1985.

JULIEN, J. et al. Chronic relapsing idiopathic polyneuropathy with primary axonal lesions. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 52, p. 871-875, 1989.

KATZ, J. S. et al. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. **Neurology**, v. 54, p. 615-620, 2000.

KÖLLER, H. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – update on pathogenesis, diagnostic criteria and therapy. **Curr Opin Neurol**, v. 18, p. 273-278, 2005

KRENDEL, D. A. et al. Sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy. **Muscle & Nerve**, v. 12, p. 257-264, 1989.

.KUBAWARA, S. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 77, p. 61-70, 2006.

LATOV, N. Diagnosis of CIDP. **Neurology**, v. 59, p. 2-6, 2002. Supplement 6.

LAUGHLIN, R. S. et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. **Neurology**, Minneapolis v. 73, p. 39-45, 2009.

LEWIS, R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Neurol Clin**, v. 25, p.71-87, 2007

LUNN, M. P. T. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 66, p. 677-680, 1999.

MAGDA, P. et al. Comparison of electrodiagnosis of abnormalities and criteria in a cohort of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Arch Neurol**, v. 60, p. 1755-1759, 2003.

Mc COMBE, P. A.; POLLARD, J. D.; McLEOD, J. G. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : a clinical and electrophysiological study of 92 cases. **Brain**, v. 110, p. 1617-1630, 1987.

Mc LEOD, J. G. et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. **Ann Neurol**, v. 46, p. 910-913, 1999.

MIZUNO, K. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with diffuse and massive peripheral nerve hypertrophy: distinctive clinical and magnetic resonance imaging features. **Muscle Nerve**, v. 21, p. 805-808, 1998.

MOLENAAR, D. S.; VERMEULEN, M.; DE HAAN, R. Diagnostic value of sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 64, n. 1, p. 84-89, 1998.

MOLENAAR, D. S.; VERMEULEN, M.; DE HAAN, R. Comparison of electrodiagnostic criteria for demyelination in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **J Neurol**, v. 4, p. 400-403, 2002.

MYGLAND, A.; MONSTAD, P. Chronic polyneuropathies in Vest-Adger, Norway. **European Journal of Neurology**, v. 8, p. 157-165, 2001.

MYGLAND, A.; MOSNTAD, P. VEDELER, C. Onset and course of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Muscle Nerve**, v. 31, p. 589-593, 2005.

NAGAMATSU, M. et al. Axonal and perikaryal involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 66, p. 727-734, 1999.

NASCIMENTO, O. J. M. **Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Associação Brasileira de Neurologia, 1998. (Curso Pré-Congresso, v. 6).

NICOLAS, G. et al. Proposed revised criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Muscle Nerve**, v. 25, n. 1, p. 26-30, 2002.

OH, S. J. Subacute demyelinating polyneuropaty responding to corticosteroid treatment. **Arch Neurol**, v. 35, p. 509-516, 1978.

OH, S. J. et al Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Neurology**, Minneapolis v. 61, p. 1507-1512, 2003.

OH, S. J. et al. Multifocal motor sensory demyelinating neuropathy: inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Neurology**, Minneapolis v. 65, p. 1639-1642, 2005.

PRINEAS, J. W.; Mc LEOD, J. G. Chronic relapsing polyneuritis. **J Neurol Sci**, v. 27, p. 427 - 458, 1976.

ROTTA, F. T. et al. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Journal of Neurological Sciences**, v.173, p. 129-139, 2000.

SAPERSTEIN, D. S. et al. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. **Muscle & Nerve**, v. 24, p. 311-324, 2001.

SANDER H. W.; LATOV, N. Research criteria for defining patients with CIDP **Neurology**, v. 60, S8-S15, 2003. Supplement 3.

SIMMONS Z.; WALD, J. J; ALBERS, J. W. Chronic inflammatory demyelinating poliradiculopathy in children. I. Presentation, electrodiagnosis studies, and initial clinical course, with comparisons to adults. **Muscle Nerve**, v. 20, p. 1008-1015, 1997.

TACKENBERG, et al. Classifications and treatment responses in chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy. **Neurology**, Minneapolis v. 68, n. 19, p. 1622-1629, 2007.

THOMAS, P. K. et al. Recurrent and chronic relapsing Guillain-Barré polyneuritis. **Brain**, v. 92, p. 589-606, 1969.

VALLAT, J. M. et al. Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation of eight cases. **Muscle Nerve**, v. 27, p. 478-485, 2003.

VAN DOORN, P. A. et al. Long term IV immunoglobulin treatment in PIDC. **J Peripher Nerv Syst**, v. 8, p.70-4, 2003.

VAN SWIETEN, J. C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. **Stroke**, v. 19, p. 604-607, 1988.

VERSCHUEREN, A. Neuropathies dysimmunitaires: quand demander une biopsie nerveuse ? **Rev Neurol**, Paris, v. 163, p. 3S58-3S60, 2007.

VITAL, C.; VITAL, A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunopathological and ultrastructural study of peripheral nerve biopsy in 42 cases. **Ultrastructural Pathology**, v. 24, p. 363-369, 2000.

WILSON J. R.; PARK, Y; FISCHER M. A. Electrodiagnostic criteria in CIDP. **Electromyogr Clin Neurophysiol**, v.40, p. 181-185, 2000.

ANEXOS

ANEXO I**LEGENDAS PARA INTERPRETAÇÃO DAS TABELAS DOS PACIENTES COM PDICI**

- FENÓTIPO** 1: Fraqueza ou perda sensitiva proximal = distal.
2: Fraqueza ou perda sensitiva distal > proximal.
- CURSO** 1: Progressivo.
2: Recorrente/Recidivante.
- RANKIN** 0: Normal.
1: Sinais, mas não sintomas de neuropatia.
2: Sinais ou sintomas motores leves, ou ambos, com ou sem déficit funcional leve.
3: Incapacidade moderada pelos sintomas motores e sensitivos, incluindo ataxia.
4: Requer assistência para comer ou se vestir ou necessita de auxílio para caminhar.
5: Não deambula.
- TTO** 1: Tratamento
2: Não tratamento.
- RTTO** 1: Responsivo
2: Não reponsivo
- EMG** 1: Desmielinizante.
2: Desmielinizante com dano axonal secundário.
3: Axonal
- DX BX** 1: Desmielinizante.
2: Mista (desmielinizante e axonal)
3: Axonal
- RAZÃO G** 1: Desmielinizante.($> 0,7$).
2: Intermediário.($>0,5 - < 0,7$)
3: Axonal ($<0,5$)

Caso	Sexo	Idade	Início (meses)	Seg (meses)	Fenótipo	Curso	Rankin	TTO	RTTO	Prot	Tempo até a biópsia	□ EMG	DX BX	Razão g	Densidade (fibras/mm ²)	Área Nervo (mm ²)	nº Fibras
1	2	48,0	2,0	110,0	1	1	5	1	1	58,0	5	1	1	2	8277,64	1,12	6694
2	2	61,0	48,0	8,0	1	1	3	1	1	124,0	48	2	2	1	1183,95	2,60	2176
3	1	25,0	166,0	20,0	2	1	2	9	9	28	184	2	1	3	4203,03	1,13	3032
4	1	70,0	24,0	38,0	1	1	3	1	1		35	1	1	1	5736,03	0,83	3110
5	1	22,0	108,0	30,0	2	3	3	1	1	52,2	119	1	2	1	6446,85	0,38	1947
6	2	18,0	3,0	25,0	1	1	3	1	1	112,0	10	1	1	2	2443,77	1,47	2827
7	2	52,0	5,0	75,0	1	3	4	1	1	43,0	7	2	1	1	8205,20	0,20	1070
8	1	50,0	36,0	22,0	2	1	2	1	1	32,0	39	2	2	1	2125,19	1,73	2934
9	1	21,0	3,0	11,0	2	1	1	9	9	166,0	100	1	1	1	3388,33	1,29	3485
10	1	70,0	3,0	8,0	1	1	5	9	9	30,0	8	1	2	3	3824,41	1,22	3725
11	2	52,0	60,0	6,0	4	1	2	9	9	9,0	62	1	1	1	3799,71	0,56	1705
12	1	63,0	42,0	4,0	1	1	5	1	1	41,0	43	3	2	3	2916,08	0,94	2185
13	1	54,0	18,0	7,0	1	3	2	1	2	168,0	18	1	1	1	5251,00	0,17	709
14	2	57,0	8,0	51,0	2	1	2	1	1	57,0	9	1	1	1	19809,10	0,10	1625
15	1	48,0	16,0	75,0	4	1	2	1	1	16,0	29	1	1	3	532,94	1,18	417
16	1	15,0	2,0	28,0	3	1	4	1	1	36,0	3	2	2	1	1441,25	1,35	1559
17	1	35,0	440,0	214,0	2	3	2	1	1	84,0	445	1	1	3	10020,00	0,29	2307
18	1	50,0	4,0	60,0	2	1	2	1	1	26,0	12	1	2	1	7750,00	0,14	890
19	2	13,0	108,0	31,0	1	1	3	1	1		120	2	2	3	12955,00	0,15	1505
20	1	76,0	72,0	51,0	5	1	3	9	9	38,0	78	2	2	2	10303,75	0,57	4666
21	2	16,0	5,0	18,0	1	3	3	1	1	9,0	6	1	1	3	8750,00	0,31	2159
22	1	16,0	18,0	106,0	2	1	2	1	1	19,0	25	2	2	3	12433,75	0,32	3169
23	1	2,0	16,0	67,0	2	1	4	1	2	8,0	25	1	1	1	7583,75	0,18	1081
24	2	59,0	5,0	87,0	1	1	3	1	1	135,0	9	2	2	1	8200,00	0,32	2102
25	2	43,0	9,0	2,0	1	1	5	1	2	105,0	10	2	2	3	9683,75	0,28	2179
26	2	45,0	7,0	165,0	1	3	4	1	1	16,0	9	2	2	3	12153,75	0,28	2696
27	1	44,0	6,0	64,0	2	1	2	1	1	31,0	15	2	1	1	7125,00	0,35	1975
28	1	48,0	24,0	10,0	1	3	5	1	1	172,0	27	1	1	2	5851,25	0,41	1903
29	1	61,0	120,0	65,0	5	1	2	9	9		174	2	3	3	7101,25	0,07	409
30	1	66,0	96,0	16,0	2	1	3	9	9		104	1	1	1	6140,00	0,28	1385
31	1	12,0	48,0	50,0	1	1	3	1	1	14,0	56	3	2	3	8520,19	0,49	1009
32	1	55,0	3,0	12,0	2	1	4	1	1	44,0	5	1	2	3	10088,75	0,10	805
33	2	11,0	24,0	39,0	2	1	3	1	1		48	3	1	3	7198,75	0,47	2735
34	2	50,0	3,0	29,0	1	1	5	1	1	146,0	33	2	2	1	75762,14	0,87	4775
35	1	70,0	120,0	6,0	1	1	4	1	1		122	2	2	1	3806,46	0,25	767
36	1	69,0	6,0	10,0	2	1	5	1	2	164,0	15	2	3	1	12395,00	0,08	825
37	2	43,0	2,0	118,0	1	3	2	1	1	46,0	13	1	1	1	18097,58	0,18	2600
38	2	4,0	36,0	85,0	2	1	3	9	9		126	2	1	3	36920,52	0,02	717

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)