

NEURITE HIPERTROFICA INTERSTICIAL

ESTUDO DE TRES CASOS

LINEU CESAR WERNECK *

EUDILSON MENDONÇA **

A neuropatia hipertrófica intersticial foi descrita por Dejerine e Sottas em 1893, em dois pacientes com idades de 12 e 15 anos^{3,5}. Nesta entidade existe comprometimento do sistema nervoso periférico, de caráter progressivo, com atrofia muscular, parestesias, distúrbios sensitivos nas extremidades, ataxia, espessamentos dos nervos periféricos e espinhais, bem como da cauda equina^{1,5,6,12,16,21}. Este comprometimento é simétrico nos nervos periféricos e espinhais, sendo rara a assimetria^{3,14,15}. Existem relatos de envolvimento dos nervos trigêmeo e facial^{3,16}. Os sintomas se iniciam na infância, embora grande parte dos casos sejam diagnosticados na idade adulta^{11,16,21}.

Neste relato, apresentamos o quadro clínico, laboratorial e anatomopatológico de 3 pacientes adultos, com neuropatia periférica progressiva e nervos periféricos engrossados. Foram estudadas as velocidades de condução nervosa motora, que estava reduzida e as biopsias do nervo sural onde encontramos alterações específicas (formações em “casca de cebola”).

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — N. K., registro 019836, 33 anos de idade, branca, sexo feminino, dextra. A paciente relatou que a doença iniciou aos 16 anos de idade, com sensação parestésica em membros inferiores, diminuição progressiva do diâmetro das pernas, concomitante com diminuição da força muscular; gradativamente os pés foram se deformando; surgiram dificuldades para subir e descer escadas, bem como para deambular em terreno plano; há 3 meses, sensações parestésicas também em membros superiores. A paciente tem uma irmã com doença semelhante. *Exame físico* — Pressão arterial 120x90 mmHg, frequência cardíaca 80 bpm, temperatura 36.6°C, frequência respiratória 16 mpm. Espessamento bilateral de nervos ulnares à palpação. Presença de úlceras péri-maleolares internas bilateralmente. *Exame neurológico* — Estado mental, funções corticais e nervos cranianos normais. Hipotrofia muscular distal nos quatro membros, com atrofia importante das regiões tenares, hipotenares e interósseas bilateralmente. Fasciculações nos membros superiores. Força muscular grau 5 (MRCM) nos músculos bíceps sural; grau 4+ nos músculos deltóides, supraespinhoso, rombóides, bíceps, tríceps, extensores e flexores dos antebraços, iliopsoas e quadríceps; grau 3 nos músculos oponentes dos polegares, adutores dos polegares, gastrocnêmios, tibiais anteriores, peroneiros e extensores do hálux. Coordenação normal. Hipoestesia para dor e tacto no território do nervo ulnar e terço inferior das pernas. Anestesia térmica

Trabalho realizado na Disciplina de Neurologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR; * Professor Assistente; ** Residente.

nos pés e hipoestesia térmica até a altura dos joelhos. Senso de posição segmentar alterada no membro inferior direito. Arreflexia profunda e superficial generalizada.

Investigação — Hemograma, glicemia, uréia, creatinina, transaminases oxaloacética e pirúvica, creatinafosfokinase, desidrogenase láctica, aldolase, VHS e exame parcial de urina normais. Líquido cefalorraqueano límpido e incolor, com 0,6 leucócitos por mm³, glicorraquia 45 mg/dl, proteínas totais 21 mg/dl, reação das globulinas negativa, reações de Wasserman e Weinberg negativas. Velocidades de condução nervosa motora diminuídas (Tabela 1). Biópsia de nervo sural incluída em parafina e submetida às colorações da hematoxilina e eosina, hematoxilina fosfotungstica, tricromo de Gomori e P.A.S. (Tabela 2 e figura 1). Biópsia de músculo gastrocnêmio, incluído em parafina (colorações de hematoxilina e eosina e tricromo de Gomori) e processado a fresco, congelado em nitrogênio líquido a -170°C e cortado em criostato a -22°C (colorações do tricromo de Gomori modificado por Engel e Cunningham, hematoxilina e eosina, DPNH-transferase, ATPase, esterase não específica, miofosforilase, P.A.S., "oil red O", fosfatase ácida e alcalina), revelou fascículos inteiros de fibras musculares atroficas, com grande quantidade de fibras angulares; discreta proliferação de tecido fibroso e infiltração de tecido adiposo entre as fibras musculares; hiperplasticidade nos filetes nervosos terminais, com aumento do diâmetro e sugerindo proliferação de

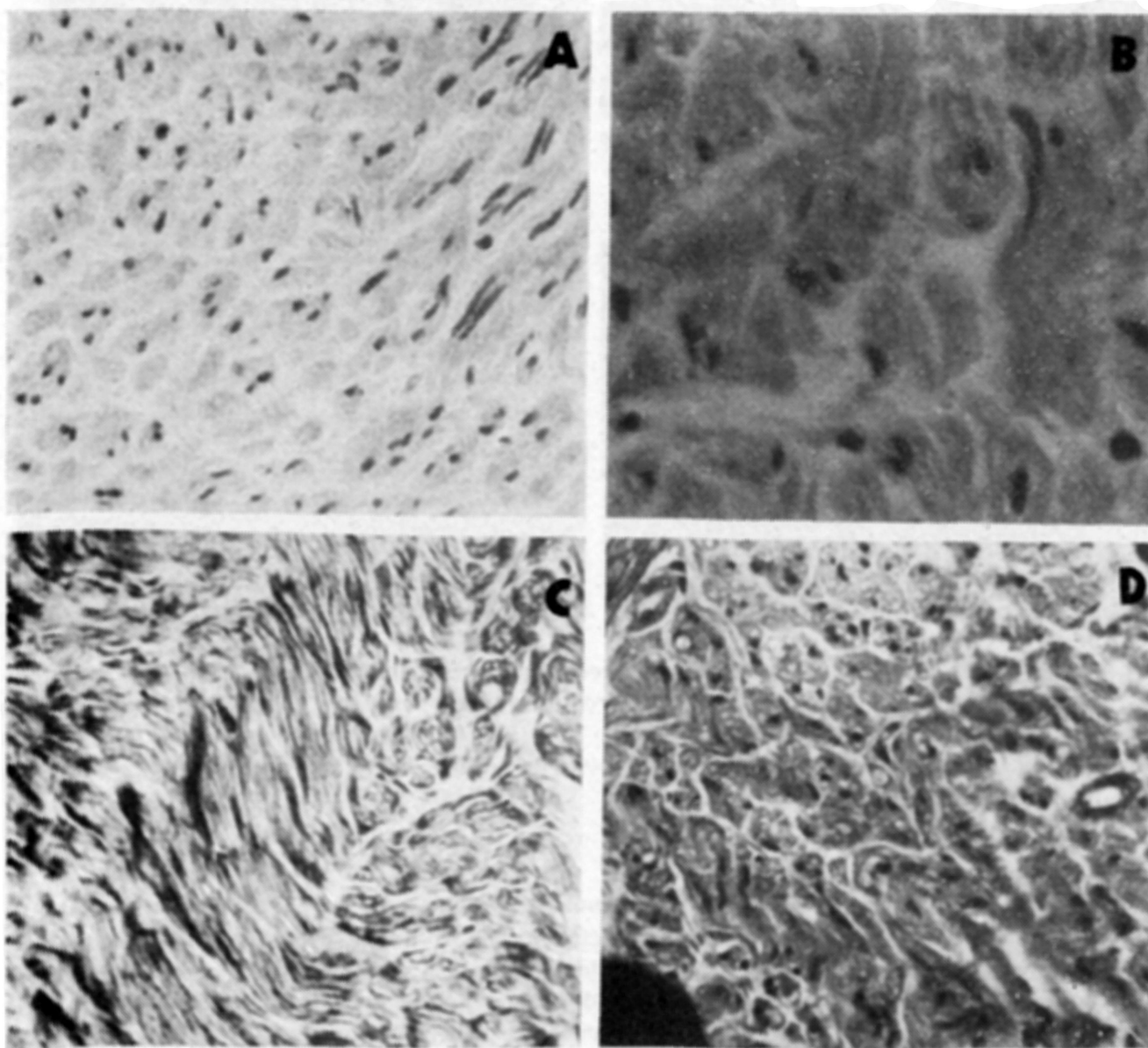


Fig. 1 — Caso 1. Biópsia de nervo sural, revelando proliferação de células de Schwann e tecido conjuntivo, com formação em "casca de cebola": em A, hematoxilina e eosina 450x; em B, hematoxilina e eosina 900x; em C, hematoxilina fosfotúngstica 450x; em D, P.A.S. 450x.

células de Schwann; presença de "grouping" e predomínio de fibras tipo II, evidenciado na ATPase e DPNH-TR; fibras angulares escuras e targetóides na DPNH-TR; fibras angulares mais densas na esterase inespecífica; aumento da atividade da fosfatase ácida nos filetes nervosos terminais. A biópsia de músculo é compatível com denervação crônica e revela sinais de reinervação (Figura 2).

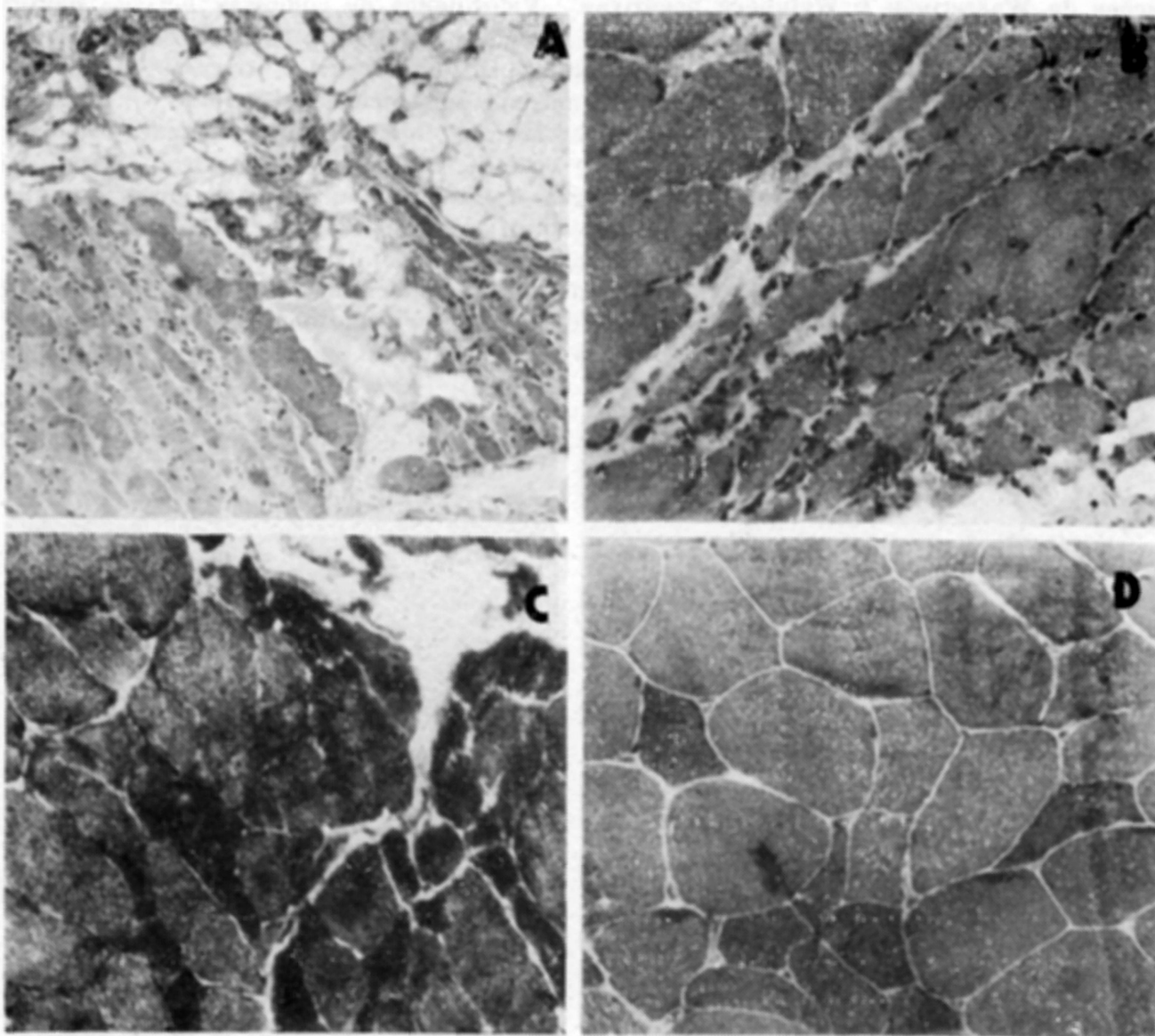


Fig. 2 — Caso 1. Biópsia de músculo gastrocnêmio, com presença de fascículos atrofícos, infiltração de tecido adiposo, fibras angulares escuras e tecido adiposo, fibras angulares escuras e targetóides: em A, hematoxilina e eosina incluída em parafina 100x; em B, Gomori modificado de Engel e Cunningham 200x; em C, DPNH-transferase 200x; em D, esterase não específica 200x.

Caso 2 — C.P.S., registro 356450, 50 anos de idade, sexo feminino, branca, dextra. A paciente refere que os sintomas se iniciaram há 3 anos, com diminuição da força muscular nos membros inferiores, com dificuldade para subir e descer escadas; notou que na mesma época surgiram deformidades nas mãos que foram progredindo, com tendência à flexão palmar dos dedos. Dificuldade à flexão dorsal dos pés e diminuição da musculatura dos antebraços, mãos e pés; tem dificuldade para correr e andar de bicicleta desde a infância. Nega doença semelhante na família. Exame físico — Pressão arterial 130x70 mmHg, frequência cardíaca 84 bpm, temperatura 36.7°C. Engrossamento dos nervos ulnares, ciáticos, peroneiros e maleolares externos à palpação. Exame neurológico — Estado mental, funções corticais e nervos cranianos

normais. Hipotrofia dos músculos interósseos das mãos e pés, bem como da musculatura dos antebraços e pernas. Força muscular diminuída nas extremidades dos quatro membros. Coordenação normal. Sensibilidade normal em todas as modalidades. Arreflexia profunda e superficial generalizada.

Investigação — Hemograma, glicemia, VHS, sódio, potássio, uréia, creatinina, mucoproteínas, exame parcial de urina normais. Latex negativo. Velocidades de condução nervosa motora diminuídas (Tabela 1). Biópsia de nervo sural, incluída em parafina e submetida as colorações de hematoxilina e eosina, tricromo de Gomori, hematoxilina fosfotungstica, P.A.S. e reticulina (Tabela 2 e figura 3). Biópsia de músculo gastrocnemio incluído em parafina e submetida as colorações da hematoxilina e eosina, hematoxilina fosfotungstica, tricromo de Gomori, P.A.S., revelou somente fibrose e atrofia muscular total.

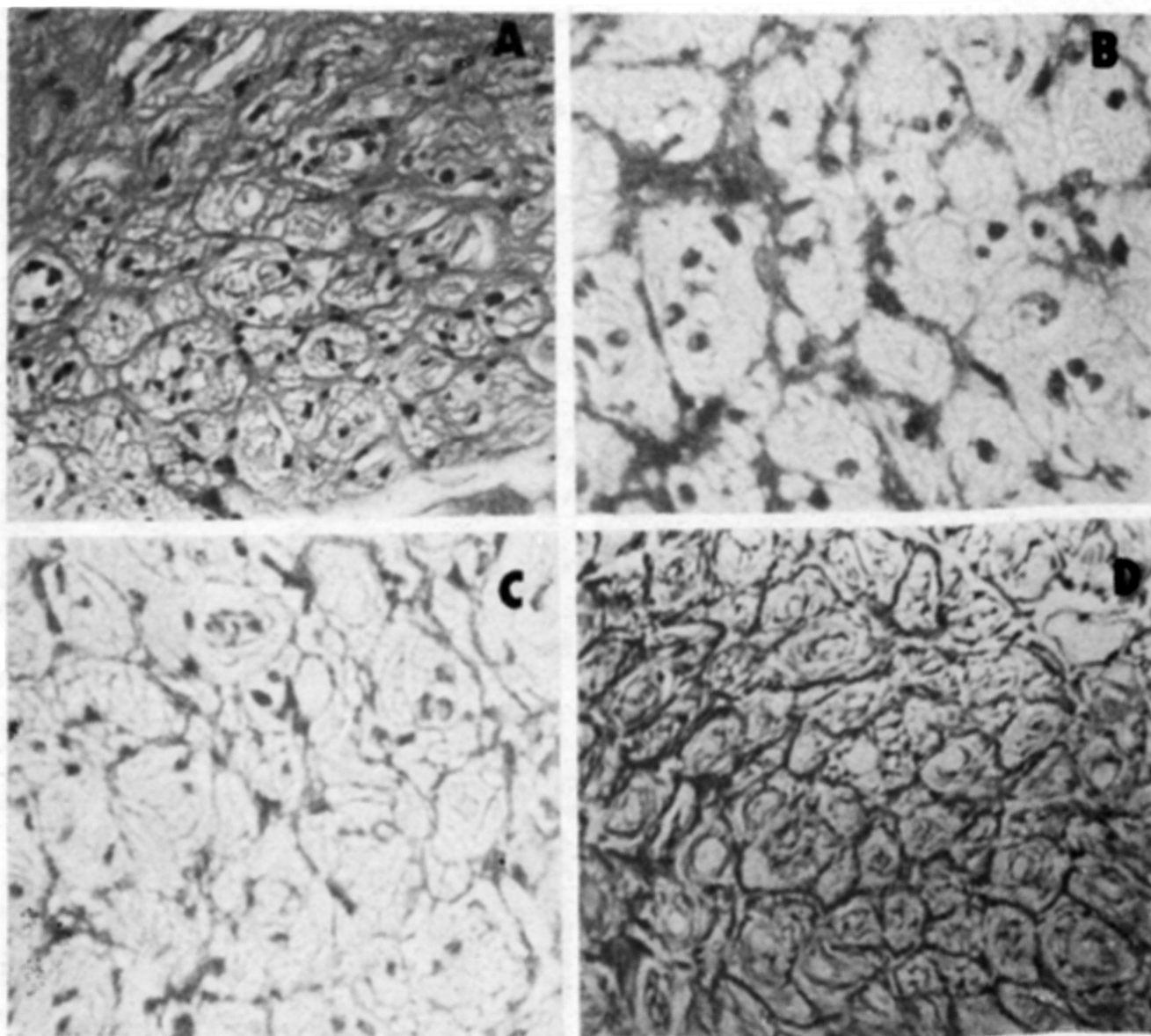


Fig. 3 — *Caso 2. Biópsia de nervo sural, mostrando proliferação de células de Schwann e tecido conjuntivo, dando origem a formações em "casca de cebola": em A, hematoxilina e eosina 450x; em B, tricromo de Gomori 900x; em C, hematoxilina fosfotungstica 900x; em D, reticulina 450x.*

Caso 3 — M.T.K., registro 385075, 52 anos de idade, branca, casada, sexo feminino, dextra. Os sintomas iniciaram há 7 anos, com diminuição progressiva da força muscular nas extremidades dos membros superiores e inferiores, com hipotrofia da musculatura das mãos. A paciente refere dificuldade para deambular e segurar objetos; recente-

mente notou hipoacusia bilateral. Pleurisia e tuberculose da coluna vertebral há 20 anos, tratada com esquema triplice, sendo feito enxerto ósseo na coluna cervical há 15 anos. *Exame físico* — Pressão arterial 140x90 mmHg, frequência cardíaca 72 bpm, temperatura 36.3°C. Cifoescoliose dorsal de concavidade para a esquerda. Nervos peroneiros e maleolares espessados à palpação. *Exame neurológico* — Estado mental e funções corticais normais. Hipoacusia bilateral. Hipotrofia da musculatura tenar e interóssea das mãos. Atrofia dos músculos dos pés e pernas bilateralmente. Diminuição global da força muscular nas quatro extremidades, mais importante nas regiões distais. Coordenação normal. Hipoestesia dolorosa distal nos quatro membros. Arreflexia profunda generalizada. Equilíbrio instável, com tendência à cair para a direita.

Investigação — Hemograma, VHS, exame parcial de urina, glicemia, uréia, creatinina, transaminase oxaloacética e glutâmico pirúvica, latex, mucoproteínas, eletroforese de proteínas normais. Velocidade de condução nervosa motora diminuída (Tabela 1). Biópsia de mucosa retal normal. Biópsia de nervo sural, incluído em parafina e submetido a colorações de hematoxilina e eosina, tricromo de Gomori, hematoxilina fosfotúngstica e P.A.S. (Tabela 2 e figura 4)

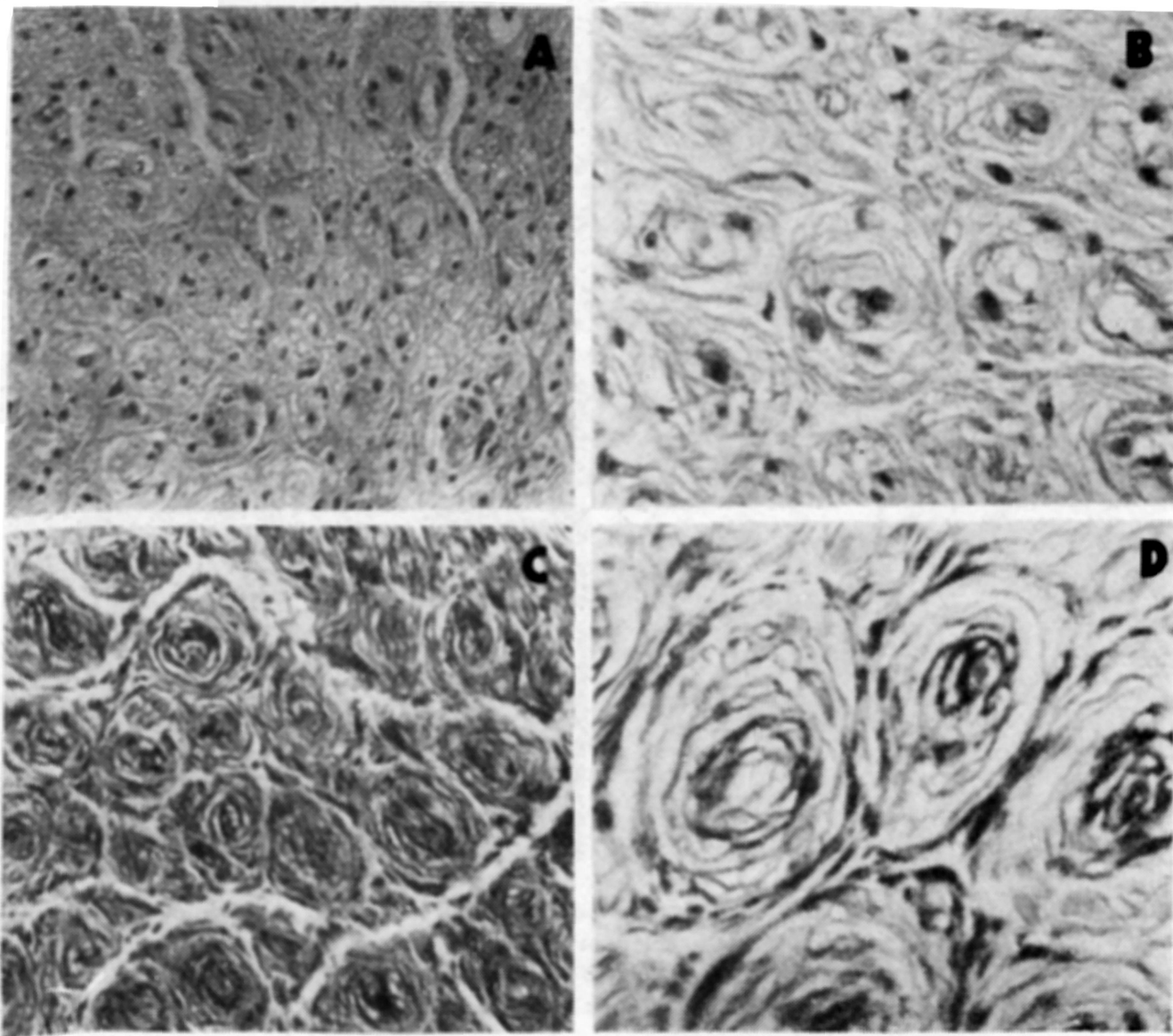


Fig. 4 — *Caso 3. Biópsia de nervo sural, mostrando proliferação de células de Schwann e tecido conjuntivo, dando origem a formações em "casca de cebola": em A, tricromo de Gomori 200x; em B, hematoxilina fosfotúngstica 450x; em C, hematoxilina fosfotúngstica 200x; em D, P.A.S. 900x.*

Caso	Nervo ulnar	Nervo mediano	Nervo peroneiro
1	17,5	14,5	sem resposta
2	14,1	14,7	sem resposta
3	10,7	11,8	8,44
Normal	66,5	63,9	52,5
	(80,7 a 53,4)	(73,3 a 53,6)	(66,0 a 43,2)

Tabela 1 — Velocidades de condução nervosa motora (metros/segundo).

Alterações anatomopatológicas	Caso		
	1	2	3
Epineuro	N	N	N
Endoneuro-proliferação de tecido conjuntivo	N	N	+
Perineuro-proliferação de tecido conjuntivo	++	+	+++
Infiltrado inflamatório	O	O	O
Proliferação de células de Schwann	++	+++	+++
Formações em "casca de cebola"	++	+++	+++
Desmielinização	+	+	++
Vasos	N	N	N

Tabela 2 — Alterações anatomopatológicas encontradas na biópsia dos nervos surais dos casos 1, 2 e 3: N=normal; O=ausência; +=discreta; ++=moderada; +++=grande.

COMENTARIOS

As alterações microscópicas encontradas nos nervos dos pacientes com neurite hipertrófica intersticial consistem na proliferação concêntrica e imbricada de tecido fibroso e células de Schwann, circundando uma fibra nervosa íntegra ou degenerada, com ou sem acúmulo de material mucoso no espaço endoneural, originando a formação de estruturas chamadas "cascas de cebola" (onion bulb)^{3,5,8,12,22}. Estas estruturas foram consideradas o resultado da proliferação do tecido conjuntivo intersticial, afecção blastomatosa das células de Schwann, aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos nos nervos ou transudação de material causando separação das estruturas^{5,8,17,20}. Recentemente foi demonstrado que as formações em "casca de cebola", resultam da hiperplasia das

células de Schwann, em resposta à desmielinização e remielinização de determinados segmentos da fibra nervosa⁸.

Segundo Dyck⁸, o processo se iniciaria com desmielinização de um internodo, seguido de mitose da célula de Schwann e captura do internodo desmielinizado pelas duas novas células. As células circundariam o axônio, formando novas camadas, com deslocamentos sucessivos para fora das camadas de membranas basais, com repetidos episódios de desmielinização e remielinização segmentar. As células de Schwann formam as lamelas concêntricas das "casca de cebola" e entre estas existem camadas de colágeno polimerizado. Células de Schwann adicionais podem ser atraídas para o internodo desmielinizado e então iniciar novamente o processo^{3,8,2}.

As formações em "casca de cebola" foram produzidas experimentalmente pela injeção de benzetraceno nos nervos²³, intoxicação por chumbo em ratos¹⁸ e compressões repetidas com torniquetes em nervos de ratos⁸.

Portanto, hoje as "casca de cebola" são encaradas como uma reação histológica comum a diversas doenças, resultante de episódios repetidos de desmielinização e remielinização das fibras nervosas^{3,4,7,10,12,19}. Já foram descritas em outras doenças hereditárias além de Dejerine-Sottas, como na doença de Refsum^{2,3,16}, de Charcot-Marie-Tooth^{3,11,14}, na neuropatia diabética^{1,16}, na neuropatia uremica³, no hipotireoidismo⁹, na neurofibromatose²², na polirradiculoneurite de Guillain-Barré⁷, na acromegalia^{14,16} e na neuropatia amiloide familiar¹⁴.

A velocidade de condução nervosa está bastante reduzida nas neurites hipertróficas intersticiais^{10,11}. Talvez sejam as entidades que produzem as menores velocidades registradas. Dyck e Lambert, estudando a velocidade de condução nervosa e potenciais de ação em indivíduos com neurite hipertrófica intersticial, demonstraram redução da velocidade nas fibras A-alfa e A-delta (mielinizadas), enquanto que nas fibras tipo C (não mielinizadas) estavam normais¹¹; estes autores acreditam que a redução da velocidade de condução e do potencial de ação é decorrente da ausência de mielina em longos trechos das fibras mielinizadas, mielina mais delgada, diâmetro dos cilindros-eixos menores, diminuição do número de fibras, separação excessiva das fibras pelos citoplasmas das células de Schwann e colágeno¹¹. Na revisão que efetuamos^{7,10,11,12,13,16}, todos os casos de Dejerine-Sottas apresentavam conduções nervosas diminuídas, sendo inclusive, como foi afirmado anteriormente, os que apresentam as conduções nervosas mais baixas.

Apesar dos nossos casos apresentarem formações em "casca de cebola" e velocidade de condução nervosa baixa, caracterizando-os como neurites hipertróficas intersticiais, somente o caso 1 poderia ser classificado como neuropatia hipertrófica intersticial da infância (Dejerine-Sottas)⁵ ou neuropatia hipertrófica motora e sensitiva (HMSN) do tipo III da classificação de Dyck⁹. Seus sintomas se iniciaram na adolescência e apresenta história familiar. Por outro lado, este mesmo autor refere a possibilidade de existirem casos esporádicos⁹ e outros trabalhos aceitam a hipótese dos sintomas da doença de Dejerine-Sottas se iniciarem numa idade mais avançada^{2,4}. Os casos 2 e 3 seriam classificados como HMSN tipo I (Charcot-Marie-Tooth)^{5,9}.

Concluindo, acreditamos que quando a velocidade de condução nervosa estiver bastante diminuída, a possibilidade de encontrarmos alterações do tipo “casca de cebola” é muito grande. No entanto, alterações deste tipo não são específicas de Dejerine-Sottas, mas simplesmente indicam a existência de um processo crônico, com episódios de desmielinização e remielinização repetidos.

RESUMO

São relatados 3 casos de neuropatia hipertrófica intersticial que apresentam conduções nervosas motoras bastante reduzidas; no estudo anatomopatológico foram encontradas estruturas em forma de “casca de cebola”, com proliferação de tecido conjuntivo. São abordadas as teorias sobre a formação das “cascas de cebola” e a correlação com a diminuição da velocidade de condução nervosa. Os autores concluem que somente um dos casos corresponde a descrição original de Dejerine-Sottas, sendo que os outros são provavelmente doença de Charcot-Marie-Tooth.

SUMMARY

Hypertrophic interstitial neuropathy: report of 3 cases.

Three cases of hypertrophic interstitial neuropathy with severe decrease of motor nerve conduction velocity are reported; on sural nerve biopsy was found the typical onion bulb formation, with connective tissue proliferation. The pathogenesis of the onion bulb formation and the correlation with the decreased motor nerve conduction are discussed. The authors concluded that only one of the cases could be named Dejerine-Sottas disease, since the others probably are Charcot-Marie-Tooth disease cases.

REFERENCIAS

1. ALANOR, A. G.; NAVARRO, C.; LAGE, M. M. & LIANO, H. — Maladie de Déjerine-Sottas: forme proximale pseudo myopathique. *Revue Neurol. (Paris)* 124:451, 1971.
2. ALEXANDER, W. S. — Phytanic acid in Refsum's syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29:412, 1966.
3. APPENZELLER, O. & KORNFELD, M. — Macrodactyly and localized hypertrophic neuropathy. *Neurology (Minneapolis)* 25:767, 1974.
4. AUSAIN, J. H. — Observations on the syndrome of hypertrophic neuritis: the hypertrophic interstitial radiculo-neuropathies. *Medicine (Baltimore)* 35:187, 1956.
5. CREUTZFELDT, H. G.; CURTIUS, F. & KRÜGER, K. H. — Zur Klinik, Histologie und genealogie der Déjerine-Sottasschen Krankheit. *Arch. Psychiat. Nervenkr* 186: 341, 1951.
6. DEJERINE, J. — Névrite interstitielle hypertrophique et progressive de l'enfance. *Rev. Med.* 16:57, 1896.
7. DOLMAN, C.L. & ALLAN, B. M. — Relapsing hypertrophic neuritis. *Arch. Neurol. (Chicago)* 28:351, 1973.

8. DYK, P. J. — Experimental hypertrophic neuropathy: pathogenesis of onion-bulb formation produced by repeated tourniquet application. *Arch. Neurol. (Chicago)* 21:73, 1969.
9. DYCK, P. J. — Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. *In* Dyck, P. J.; Thomas, P. K. & LAMBERT, E. H. — *Peripheral Neuropathy*, pg. 825-867, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1975.
10. DYCK, P. J. & LAMBERT, E. H. — Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. *Arch. Neurol. (Chicago)* 18:603, 1968.
11. DYCK, P. J.; LAMBERT, E. H.; SANDERS, K. & O'BRIEN, P. C. — Severe hypomyelination and marked abnormality of conductoin in Déjerine-Sottas hypertrophic neuropathy: myelin thickness and compound action potential of sural nerve in vitro. *Mayo Clin. Proc.* 46:432, 1971.
12. GATHIER, J. C. & BRUYN, G. W. — Hypertrophic interstitial neuropathy (Dejerine-Sottas). *In* Vinken, P. J. & Bruyn, G. W. — *Handbook of Clinical Neurology*, pg. 169-179, North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1970.
13. GOODGOLD, J. & EBERSTEIN, A. — *Electrodiagnosis of neuromuscular diseases*, pg. 157-205, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1972.
14. HAWKES, C. H.; JEFFERSON, J. M.; JONES, E. L. & SMITH, W. T. — Hypertrophic mononeuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 37:76, 1974.
15. IMAGINARIO, J. G.; COELHO, B.; THOMÉ, F. & LUIZ, M. L. S. — Névrite interstitielle hypertrophique monosymptomatique. *J. Neurol. Sci.* 1:340, 1964.
16. KALYMARAMAN, K.; SMITH, B. H. & SCHLAGENHAUFF, R. E. — Hereditary hypertrophic neuropathy with facial and trigeminal involvement. *Arch. Neurol. (Chicago)* 131:15, 1974.
17. KRÜCKE, W. — Ödem und seröse Entzündug im peripheren Nerven. *Virchow Arch. Path. Anat.* 308:1, 1941.
18. LAMPERT, P. W. & SCHOCHET, S. S. — Demyelination and remyelination in lead neuropathy. *J. Neuropath. & Exper. Neurol.* 27:527, 1968.
19. LEON, G. A. & HODGES, F. J. — Subarachnoid block and enlargement of the spinal canal in hypertrophic neuritis. *J. Neurol. Sci.* 28:139, 1976.
20. PASQUIER, B.; COURDEC, P. & PASQUIER, D. — Corps de Renaut et neuropathie familiale du type Déjerine-Sottas: a propos de deux observations anatomo-cliniques. *Semaine des Hospitaux* 31:2103, 1975.
21. RAO, C.V.G.K.; FITZ, C.R. & HARDWOOD-NASH, D.C. — Déjerine Sottas syndrome in children. *Am. J. Roent. Rad. Ther. Nucl. Med.* 122:70, 1974.
22. SIMPSON, D. A. & FOWLER, M. — Two cases of localized hypertrophic neurofibromatosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29:80, 1966.
23. WELLER, R.O. & GUPTA, T.K. — Experimental hypertrophic neuropathy: an electron microscope study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 31:34, 1968.

Disciplina de Neurologia, Departamento de Clínica Médica — Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná — Rua General Carneiro s/n — 80000 Curitiba, PR — Brasil.