

POLINEUROPATIA POR TRICLORFON

REGISTRO DE UM CASO COM ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO
E HISTOPATOLÓGICO DO NERVO SURAL

MARCOS R. G. DE FREITAS * — LEILA CHIMELLI **
OSVALDO J. M. NASCIMENTO *** — DANIEL CINCINATUS ***
HÉLIO A. MARQUES *** — MARIA TEREZA NEVARES ****

RESUMO — É apresentado caso de paciente agricultor que, após uso inadequado de inseticida organofosforado (triclorfon), teve sinais e sintomas de intoxicação aguda e, três meses após, desenvolveu quadro de polineuropatia sensitivo-motora. O exame eletroneuromiográfico revelou alterações axonais e desmielinizantes difusas. O estudo do nervo sural, em cortes semi-finos, à ultramicroscopia e à técnica de fibras isoladas revelou degeneração axonal e transformação granular do axoplasma com perda dos neurofilamentos e neurotúbulos.

Polyneuropathy following exposure to trichlorophon: report of a case with electrophysiological and nerve histological studies.

SUMMARY — The authors observed a patient who worked in a farm and suffered an organophosphate intoxication (trichlorophon). The immediate effect was manifested by vomiting and abdominal cramps. Three months later he presented a distal symmetric sensorimotor (predominantly motor) neuropathy with distal muscle atrophy. Electromyography has revealed denervation changes in every muscle studied and the sensory and motor nerve conduction was slowed in arms and legs. The sural nerve biopsy specimen studied by light microscopy with semi-thin section and teased fiber preparation showed axonal degeneration. The ultrastructural studies of the axonal alterations consisted of degeneration of the neurofilaments and the neurotubules with granular appearance of the axoplasm.

Os compostos organofosforados têm larga aplicação industrial, sendo usados principalmente na fabricação de plásticos, como aditivos no petróleo e como inseticidas. Em nosso meio, em virtude de sua rapidez de ação contra insetos, têm grande aceitação na agricultura. A maioria dos ésteres organofosforados inibe a acetilcolinesterase, produzindo imediatamente após seu uso excessivo e descuidado, quadro clínico agudo, com náuseas, vômitos, miofasciculações e alterações mentais¹¹. Têm sido também relatados raros casos com paralisias dos músculos proximais, da musculatura respiratória e dos nervos cranianos, ocorrendo 2 a 4 dias após a intoxicação. São os chamados efeitos intermediários¹².

O fato que desperta mais a atenção do neurologista é o quadro de polineuropatia, que ocorre semanas ou meses após o uso incorreto desses produtos químicos. Esta neuropatia periférica tardia tem sido descrita com vários organofosforados, entretanto não são muitos os casos relatados com o uso do triclorfon (dimetil 2,2,2 tricloro-1-hidroxi-etilfosfanato). A observação de um paciente, agricultor, que desenvolveu quadro de polineuropatia sensitivo-motora três meses após intoxicação por este produto, nos levou ao presente relato.

Trabalho das Disciplinas de Neurologia e Neuropatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense: * Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Neurologia; ** Professor Adjunto de Neuropatologia; *** Professor Adjunto de Neurologia; **** Médico Residente em Neurologia.

OBSERVAÇÃO

MGN (matr. 365704, H.U.A.P.), paciente do sexo masculino, com 69 anos de idade, branco, casado, lavrador, natural e residente em Barra do Piraí, RJ. Em novembro-1985, se expôs em demasia a inseticida (triclorfon), ao usá-lo para banho de gado. O inseticida derramou-se nas áreas expostas de seu corpo e o paciente o utilizou sem máscara: 24 horas após, apresentou quadro de vômitos e diarreia que durou alguns dias. Três meses após surgiram parestesias e fraqueza nos membros inferiores levando-o, em alguns dias, a andar amparado.

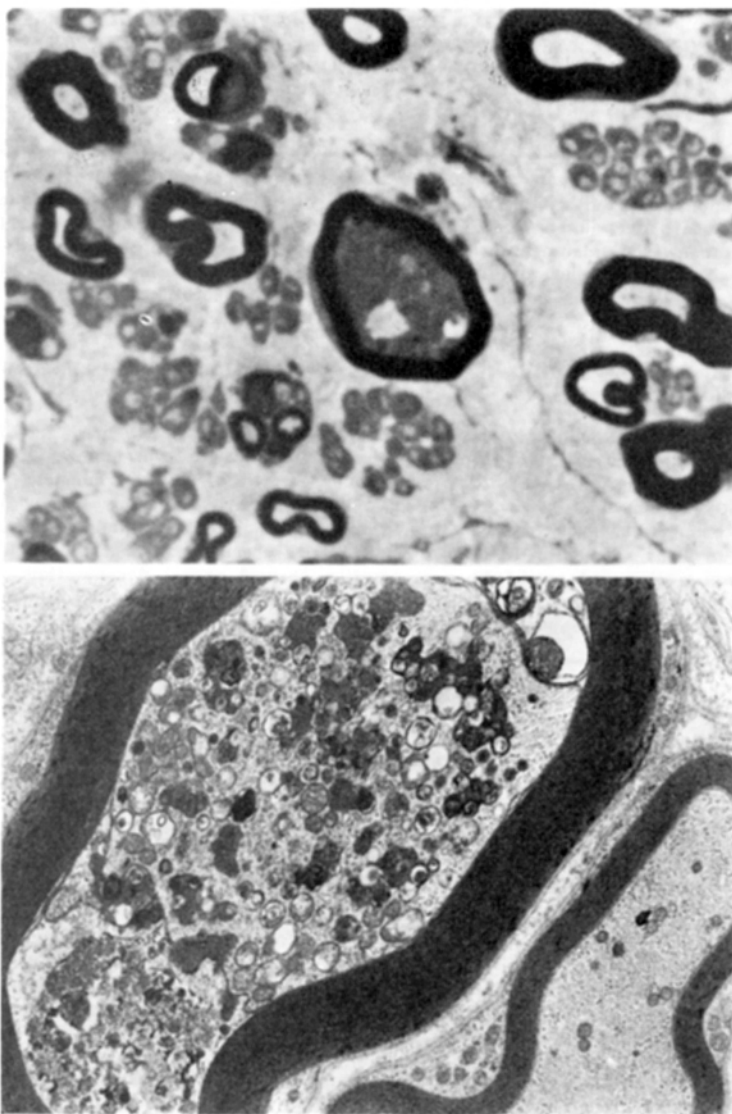


Fig. 1 — Em cima, Caso MGN. Corte semifino do nervo mostrando fibra mielínica de grande calibre com degeneração axonal (Azul de Toluidina, 1000 X). Em baixo, Caso MGN. Corte ultrafino do nervo mostrando fibra mielínica de grande calibre com degeneração axonal preservação da mielina. A fibra ao lado tem axônio preservado (7000 X).

Concomitantemente desenvolveu a mesma sintomatologia nas mãos, dificultando-o no segurar objetos. Nega etilismo, diabetes, contatos com outros tóxicos e uso de medicamentos. O exame clínico era normal. O exame neurológico realizado em 28-fevereiro-1986 revelou amiotrofia dos interosseos das mãos, com flexão dos dedos. A marcha era do tipo escarvante bilateral. A força estava diminuída nas extremidades dos 4 membros, com predomínio da musculatura extensora. Os reflexos superficiais e profundos estavam abolidos com exceção dos tricipitais. Havia diminuição das sensibilidades tátil, térmica e dolorosa dos joelhos e dos cotovelos para baixo. A sensibilidade profunda estava abolida nos membros inferiores. Os nervos periféricos eram palpáveis, porém não espessados. Os nervos cranianos eram normais. Os exames de sangue realizados (hemograma VHS, plaquetas, glicose, uréia, creatinina, TGOA, TGP, bilirrubinas, proteínas totais e frações, imunoeletroforese de proteínas, reações para lues) foram normais. O exame de urina foi normal. As radiografias de tórax e o ECG eram normais. O LCR era claro, transparente, com 0 células/mm³, 62mg% de glicose, 117mEq/l de cloretos e 46mg% de proteínas. A eletromiografia evidenciou aumento da atividade de pós-inserção, com ondas positivas e fibrilações espontâneas ao repouso muscular e padrão de soma incompleta no esforço muscular, generalizado, quadro mais intenso nos músculos distais. As velocidades de condução nervosa motoras e sensitivas estavam bem reduzidas nos nervos dos membros inferiores (mais de 50% de redução) e menos nos nervos dos membros superiores. As latências distais dos nervos surais estavam indetermináveis e as latências sensitivas, aumentadas nos nervos dos membros superiores. Concluiu-se assim por alterações mistas, isto é, axonais e desmielinizantes. A biópsia do nervo sural revelou, nos cortes semifinos pelo Azul de Toluidina, algumas fibras mielínicas de grande calibre com sinais de degeneração axonal (Fig. 1), estando a mielina preservada. Esta alteração foi confirmada em cortes ultrafinos observados ao microscópio eletrônico (Fig. 1), em que os axônios apresentavam transformação granular do seu axoplasma, perda dos neurotúbulos e neurofilamentos e mitocôndrias degeneradas. A mielina estava em geral preservada. Foram também observados macrófagos contendo no citoplasma material eletrodensito fagocitado, sugerindo destruição completa das fibras, inclusive da mielina. As fibras mielínicas de pequeno calibre e as fibras amielínicas estavam preservadas. O exame de fibras isoladas, por microdissecção do nervo, mostrou fibras mielínicas de grande calibre fragmentadas e retraídas (Fig. 2), caracterizando a degeneração Walleriana. O paciente permaneceu internado por algumas semanas, sem medicação específica, e iniciou fisioterapia. O enfermo que já estava melhorando na internação, teve progressivo alívio dos sintomas e sinais e, cerca de 8 meses após o início do quadro, já andava sem amparo, porém ainda com parestesia das extremidades, hiporreflexia generalizada e discretos distúrbios sensitivos.

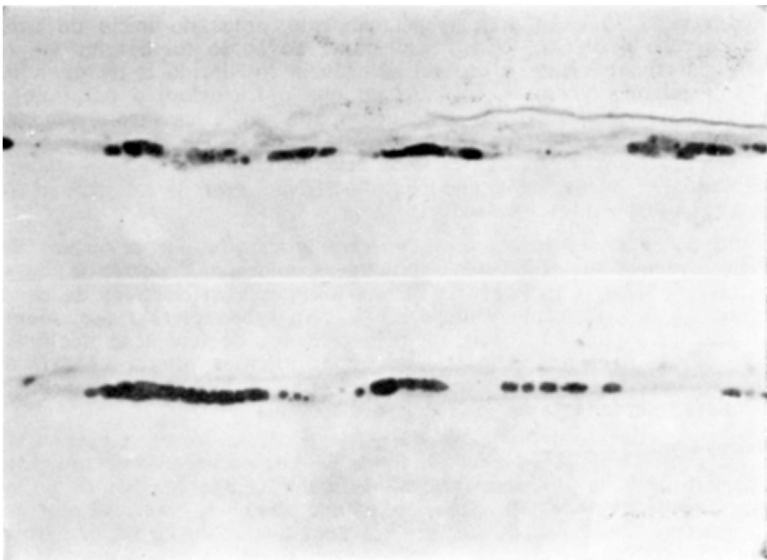


Fig. 2 — Caso MGN. Duas fibras isoladas por microdissecção do nervo mostrando fragmentação e retração caracterizando a degeneração Walleriana (100X).

COMENTÁRIOS

Trata-se, assim de lavrador que desenvolveu fraqueza e amiotrofias distais com alterações sensitivas simétricas, caracterizando quadro de polineuropatia do tipo misto. Ocorreu três meses após ter apresentado sinais e sintomas agudos por intoxicação por triclorfon, que usara sem os cuidados necessários para banho de gado. Outras etiologias de polineuropatias foram afastadas. A eletromiografia e os estudos das velocidades de condução nervosa revelaram tratar-se, nesta fase evolutiva da doença, de polineuropatia por alterações axonais e desmielinizantes. O estudo do nervo sural evidenciou sinais morfológicos de degeneração axonal por microscopia óptica (cortes semifinos e pela técnica de microdissecção de fibras) e eletrônica. Esta alteração comprometia axônios mielínicos de grande calibre, poupando os mielínicos de pequeno calibre e os amielínicos. Na maioria dos axônios degenerados a mielina estava preservada, no entanto a presença de macrófagos contendo debris eletrodensos no seu citoplasma sugere que, em algumas fibras, a mielina possa ter sido lesada secundariamente à degeneração axonal^{1,3,4}. Quando internou-se em nosso Serviço, o paciente já estava apresentando melhora dos sinais e sintomas neurológicos, o que continuou a acontecer com o decorrer do tempo.

Nos casos referidos por Lotti e col.⁷, Schaumburg e Spencer¹¹, Johnson⁶ e Abou-Donia¹ a polineuropatia iniciou-se algumas semanas após o uso indevido dos organofosforados ocorrendo, sempre, nas primeiras horas e dias da intoxicação, sinais e sintomas colinérgicos. Em um paciente referido por Namba e col.⁸ a polineuropatia surgiu três meses após a exposição exagerada ao produto. O tipo de acometimento do sistema nervoso periférico, relatado por esses autores^{1,6,7,11} é semelhante ao nosso, isto é, fraqueza muscular distal, com grandes amiotrofias nas extremidades dos membros. No entanto, os distúrbios sensitivos são menos evidentes, ao contrário do nosso enfermo que apresentou marcantes alterações das sensibilidades superficial e profunda de localização distal nos 4 apêndices. As vezes e mais comumente com o uso do triortocresilfosfato, podem surgir após o quadro da polineuropatia, sinais e sintomas piramidais e cordonais posteriores, por acometimento medular, que costumam ser irreversíveis¹¹.

Nem todos os compostos organofosforados produzem esse efeito nos nervos periféricos. Nos 200 casos relatados por Wadia e col.¹³ por intoxicação por diazenon, não houve qualquer um que apresentasse polineuropatia. Já com o triclorfon, têm sido referidos alguns pacientes que desenvolveram neuropatia periférica tardia. Assim, Johnson⁶ coletou 38 casos descritos na literatura, a maioria na União Soviética. Pollinger e col.¹⁰ referem-se a dois pacientes com polineuropatia sendo o triclorfon usado como veneno 15 e 19 dias, respectivamente, antes do início do acometimento do sistema nervoso periférico. Caso semelhante ao nosso foi o referido por Hierons e Johnson⁵, em cujo paciente o uso da substância foi devido a tentativa de suicídio. Apesar desses relatos, Namba e col.⁸ acham que o triclorfon, o paration, o diclofos e o diazenon, não produzem quadros de neuropatia periférica tardia. Em nosso meio há o relato de um paciente com polineuropatia após o uso de paration². Novak e Werneck⁹ referem-se a 12 pacientes com neuropatia periférica uns após o uso de organofosforados e outros, de organoclorados. Não especificam eles, entretanto, os compostos organofosforados usados.

As alterações eletroneuromiográficas caracterizam-se por distúrbios de natureza axonal, com presença de atividades espontâneas anormais, ocorrência de fibrilações, ondas agudas positivas, com latências distais normais e velocidades de condução nervosa normais ou discretamente reduzidas^{7,11}. No caso referido por Alonso e col.², por intoxicação pelo paration, havia também presença de fenômeno miotônico, que foi transitório. Nosso paciente, além de apresentar intensas alterações axonais, evidenciava também lentidão da neurocondução sensitiva e motora, provavelmente devido a desmielinização secundária às graves lesões axonais.

Os estudos anatomo-patológicos do nervo periférico revelam degeneração axonal distal¹¹. De acordo com Abou-Donia¹, todos os ésteres organofosforados que causam neurotoxicidade retardada produzem lesões histopatológicas semelhantes no nervo periférico, inicialmente havendo alteração no axônio distal e, após, degeneração secundária da mielina. Bouldin e Cavanagh^{3,4} acham que a degeneração axonal inicial é distal, mas não terminal, sendo a porção terminal do axônio acometida secundariamente. Segundo estes mesmos autores, a desmielinização para-nodal encontrada seria devida ao efetivo tóxico do organofosforado na célula de Schwann. Em estudo experimental, utilizando ésteres organofosforados em gatos e usando a técnica de microdissecção (teasing) encontraram estes autores degeneração axonal afetando distalmente

as fibras de grande calibre e varicosidades nos locais aonde existe degeneração axonal³. O estudo à microscopia eletrônica destas varicosidades revelou presença de vacúolos intra-axonais e intra-mielínicos⁴. Assim, segundo estes autores, o evento inicial seria a presença de varicosidades havendo, em seguida, degeneração axonal focal não terminal e, logo após, degeneração Walleriana do axônio distal. No entanto, interrogam se as varicosidades seriam a causa da degeneração axonal ou, simplesmente, um epifenômeno. No estudo à ultramicroscopia realizado por Abou-Donia¹ em nervos de galinhas que submeteram à exposição de substâncias organofosforadas, encontrou o autor acúmulo e condensação parcial de neurofilamentos e neurotúbulos. Também havia proliferação do retículo endoplasmático e acúmulo de mitocôndrias nos axônios. Degeneração Walleriana foi também observada por Alonso e col.², usando microdissecção de fibras em paciente intoxicado por parathion.

Os sintomas e sinais imediatos à intoxicação pelos organofosforados são devidos à inibição da acetilcolinesterase¹¹. Aqueles que ocorrem na fase intermediária da intoxicação, isto é 2 a 6 dias após, parecem ser decorrentes de disfunção neuromuscular¹². No entanto, a fisiopatogenia das polineuropatias tardias, como a de nosso caso, ainda não está bem esclarecida. Parece que certos compostos organofosforados produziram fosforilação da esterase neurotóxica (NTE), enzima normalmente presente nos axônios^{1,6,7,11}. Logo após a fosforilação da NTE do axônio haveria envelhecimento do complexo enzima-fosforil. O envelhecimento é reação rápida que envolve a perda do grupo ligado ao fósforo, deixando o fosforil com carga negativa unido à proteína. Isto levaria a deficiência de proteínas axonais que têm função relacionada à produção de energia. De acordo com Abou-Donia¹, a fosforilação da NTE produziria alteração no fluxo axoplasmático e acúmulo de mitocôndrias na porção distal dos axônios. As mitocôndrias atingidas liberariam íon cálcio no axoplasma alterando, assim, o mecanismo de membrana de troca sódio-potássio, provocando tumefação focal em internodos.

Agradecimentos — Agradecemos a Rita C. Cunha e a Suely M. Cunha pela realização das técnicas histológicas e a Rosely C. Cunha e Ricardo P. Barreto pelo trabalho fotográfico.

REFERÊNCIAS

1. Abou-Donia MP -- Organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 21:511, 1981.
2. Alonso JL, Atalla A, Cavaliere MJ, Gagiotti SM, Lorenti MAA — Polineuropatia por parathion: estudo clínico, eletrofisiológico e histológico de um caso. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 41:292, 1983.
3. Bouldin TW, Cavanagh JB -- Organophosphorus neuropathy: I. A teased-fiber study of the spatio-temporal spread of axonal degeneration. *Am J Pathol* 94:241, 1979.
4. Bouldin TW, Cavanagh JB -- Organophosphorus neuropathy: II. A fine-structural study of the early stages of axonal degeneration. *Am J Pathol* 94:253, 1979.
5. Hierons R, Johnson MK -- Clinical and toxicological investigations of a case of delayed neuropathy in man after acute poisoning by an organophosphorus pesticide. *Arch Toxicol* 40:279, 1978.
6. Johnson MK -- Delayed neurotoxicity: do trichlorphon and dichlorvos cause delayed neuropathy in man or in-test animals? *Acta Pharmacol Toxicol* 49:87, 1981.
7. Lotti M, Becker C, Aminoff MJ -- Organophosphorus polyneuropathy: pathogenesis and prevention. *Neurology* 34:658, 1984.
8. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D -- Poisoning due to organophosphate insecticides. *AM J Med* 50:475, 1971.
9. Novak EM, Werneck LC -- Comprometimento neurológico por inseticidas: estudo das manifestações crônicas em 13 casos. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 35:129, 1977.
10. Pollinger B, Cozma V, Oprisan C -- Clinical and eletromyographic study of two cases of severe polyneuritis following acute poisoning with neguvon (organophosphoric pesticide). *Electroenceph Clin Neurophysiol* 35:433, 1973.
11. Schamburg HH, Spencer PS -- Human toxic neuropathy due to industrial agents. In: Dick PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (eds): *Peripheral Neuropathy*, Vol 2. WB Saunders, Philadelphia, 1984, pg 2115.
12. Senanayake N, Karalliedde L -- Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides: an intermediate syndrome. *N Engl J Med* 316:761, 1987.
13. Wadia RS, Sadagopan C, Amin RB, Sardesai HV -- Neurological manifestations of organophosphorus insecticide poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 37:841, 1974.
14. Werneck LS, Novak EM -- Intoxicações por inseticidas: microdissecção de nervos e histoquímica de músculos em 10 casos. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 37:15, 1979.