

## BIÓPSIAS DE NERVOS PERIFÉRICOS

ANÁLISE DE 89 CASOS

LINEU CESAR WERNECK \*

---

**RESUMO** — São relatados os resultados de 89 biópsias de nervos periféricos, processados com técnicas convencionais de parafina, para verificar a incidência de anormalidades e ajuda diagnóstica que um laboratório comum de anatomia patológica pode fornecer no esclarecimento diagnóstico. Foram encontradas 37% biópsias normais e 63% biópsias com alterações histológicas. Somente foi possível o diagnóstico nosológico em 22% dos casos. São feitos comentários sobre a baixa incidência de anormalidades, junto com revisão da literatura sobre a biópsia rotineira de nervo, que deve ser realizada somente em casos especiais, quando os outros métodos não permitam o diagnóstico, sempre tendo em vista a grande limitação do método.

### **Peripheral nerve biopsies: study of 89 cases.**

**SUMMARY** — Results of 89 peripheral nerve biopsies studied only by paraffin sections are analysed to determine the abnormalities incidence, and in what extent a general pathology laboratory can help in final diagnosis of patients with peripheral nerve disorders. 37% normal nerve biopsies and 63% with some histological alteration were found; only in 22% the nosological diagnosis was possible. A discussion about the low incidence of nosological diagnosis is made, and a literature revision on routine nerve biopsies. It is concluded that nerve biopsies should be done only in special cases, particularly when other diagnostic methods failed, taking into account always the limitation of the method, and preferently studying a clinically involved nerve.

---

A avaliação dos pacientes com polineurites pode ser complementada com biópsias de nervos periféricos. Este procedimento pode permitir o diagnóstico em casos de leucodistrofia metacromática, amiloidose, angiopatias necrotizantes associadas a colagenoses, lepra e sarcoidose<sup>2,6,11</sup>. Além de permitir o diagnóstico em determinadas ocasiões, pode fornecer informações sobre o tipo de fibra nervosa afetada (ataxia de Friedreich, neuropatias hereditárias sensitivas), informar sobre o tipo de desmielinização e remielinização que está ocorrendo (doença de Déjérine-Sottas, atrofia peroneal progressiva, doença de Refsum), determinar o tipo de anormalidade patológica presente e responder a diversos quesitos em investigações<sup>11</sup>. Para que esses dados sejam obtidos, torna-se necessário a utilização de técnicas em parafina, congelamento, microdissecção de fibras, inclusão em meios sintéticos com cortes semi-finos e cortes ultra-finos para microscopia eletrônica<sup>1,3,13</sup>, que dificilmente são encontradas rotineiramente em um mesmo local no Brasil.

Tendo em vista o grande número de biópsias de nervos periféricos realizadas no Brasil e processadas unicamente com técnicas rotineiras de parafina em laboratório de patologia geral, resolvemos fazer o presente levantamento para avaliar a real utilidade no manejo de pacientes com polineurites.

---

Trabalho realizado na Especialidade de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná (UFPR): \* Professor Adjunto de Neurologia.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram levantadas todas as biópsias de nervos periféricos realizadas no Hospital de Clínicas da UFPR durante o período de janeiro de 1970 a dezembro de 1980. Concomitante, foi realizada análise dos prontuários, a fim de ser obtido o diagnóstico definitivo, com participação de todos os elementos clínicos, laboratoriais e eletrofisiológicos.

Todas as biópsias foram incluídas em parafina, tendo sido a maioria submetida às colorações de hematoxilina-eosina, tricromo de Gomori e PAS. Algumas biópsias foram especialmente coradas para material metacromático com azul de toluidina ou cresil violeta, colorações para reticulina e pesquisa de bacilos álcool-ácidos resistentes pelo método de Ziehl. Em todas as biópsias foi avaliado o tecido conjuntivo endo e perineural, vasos sanguíneos, reação inflamatória no interstício, depósito de material metacromático nas bainhas de mielina, nas células de Schwann ou no interstício, presença de bacilos álcool-ácido resistentes, proliferação de células de Schwann, diâmetro das fibras mielinizadas e alterações na mielina, como a presença de ovóides, degenerações segmentares ou formações em casca de cebola.

## RESULTADOS

No período de estudo, foram realizadas 109 biópsias de nervos periféricos, mas somente foram incluídas 89 no presente trabalho. As restantes foram retiradas porque a análise dos prontuários deixava dúvidas quanto ao diagnóstico de polineurite ou as preparações histológicas não eram satisfatórias e não permitiam análise adequada. No grupo de estudo, que correspondeu a 89 pacientes, verificamos que a etiologia não foi encontrada em 20 (22%) dos casos. Nos restantes, os diagnósticos foram de doença de Hansen, neuropatias tóxicas induzidas por inseticidas, atrofias peroneais progressivas, leucoencefalites e degenerações cerebrais, paraplegia espástica familiar, colagenoses, neuromas e neurofibromas, polineurites carenciais (alcoolismo crônico), mononeurites múltiplas de etiologia não esclarecida, amiloidose, neuropatias induzidas pela hidrazida, radiculites hipertróficas, seqüelas de poliomielite, analgesia congênita, insuficiência renal crônica, síndrome de Roussy-Levy e síndrome de Guillain-Barré (Tabela 1). As alterações histológicas mais frequentes foram a desmielinização

Nº de casos	Etiologia	Biópsia		
		N	A	D
20	Não determinada	15	5	0
10	Doença de Hansen	0	10	8
10	Tóxicas (Inseticidas)	2	8	0
8	Atrofias peroneais	1	7	2
7	Leucoencefalites	2	5	1
6	Paraplegia espástica familiar	4	2	0
6	Neuromas e neurofibromas	0	6	6
5	Colagenoses (AR + PAN)	2	3	2
3	Alcoolismo crônico	3	0	0
2	Mononeurites sem etiologia	2	0	0
2	Amiloidose	0	2	0
2	Tóxica (hidrazida)	0	2	0
2	Radiculite hipertrófica	0	2	0
1	Doença de Déjérine-Sottas	0	1	1
1	Seqüela de poliomielite	0	1	0
1	Analgesia congênita	0	1	0
1	Insuficiência renal crônica	0	1	0
1	Doença de Roussy-Levy	1	0	0
1	Pollirradiculoneurite	1	0	0
89	Total	33	56	20
100%	Percentagem	37%	63%	22%

Tabela 1 — Resultados encontrados em 89 biópsias de nervos periféricos, distribuídos conforme a etiologia: N, normal; A, anormal; D, diagnóstico.

focal formação de ovóides de mielina (Fig. 1), seguida de granulomas (Fig. 2), redução do número de fibras mielinizadas, neurofibromas (Fig. 3A), neurites hipertróficas intersticiais (Fig. 3B), vasculites (Fig. 3C), fibrose total do nervo (Fig. 3D), corpúsculos amilóides, reação inflamatória inespecífica, aumento de volume das bainhas de mielina e do axônio (Tabela 2). No cômputo geral, foram encontradas 33 biópsias normais (37%) e 56 biópsias com anormalidades (63%). Destas últimas, somente 20 biópsias possibilitaram diagnóstico nosológico (22%). Portanto, 36 biópsias, apesar de possuírem alterações histológicas, não permitiram diagnóstico.

#### COMENTÁRIOS

A grande dificuldade existente na biópsia dos nervos periféricos é obter espécime que esteja envolvido e represente a patologia existente, pois os nervos periféricos podem ter até 1,2 metros de comprimento, terminando em axônios de somente algumas micra de diâmetro. Em seu trajeto, podem ocorrer anormalidades, que dificilmente serão localizadas e a biópsia poderá mostrar somente tecido normal. Também são poucos os nervos que permitem retirada sem deixar déficit para o paciente. Para evitar estes contratempos, alguns cuidados devem ser levados em consideração. Assim, o nervo escolhido para a biópsia deve ter comprometimento clínico evidente, apresentar evidências eletrofisiológicas de envolvimento (velocidades de condução nervosa e eletromiografias anormais), deve ter localização anatômica constante, ser facilmente acessível, ter comprimento adequado que permita a retirada de fragmentos para estudos em parafina, microdissecção, seções semi-finas e para microscopia eletrônica; não deve-se localizar em locais sujeitos a compressões ou traumas; nervo sensitivo é escolhido em casos de neuropatias sensitivas puras e mistas e, nos casos de neuropatias motoras, nervo muscular e cutâneo próximo<sup>1,8,10</sup>. No presente estudo, em 33 casos (37%), a análise histológica se revelou normal apesar de apresentarem os casos anormalidades clínico-fisiológicas no território inervado pelo nervo retirado. Tendo em vista esses resultados, a primeira preocupação foi verificar se a amostra dos casos estudados correspondia ao relatado na literatura. Tivemos dificuldades em encontrar estudos relatando a incidência das diversas etiologias das polineurites periféricas, embora existam grande número de estudos sobre doenças em particular ou sobre determinadas técnicas. Como o maior número dos nossos casos correspondia aos de etiologia não determinada (22%), procuramos comparar às séries publicadas, em que variam de 70%<sup>7</sup>, 56%<sup>10</sup>, 32%<sup>9</sup> e 24%<sup>4</sup>. A grande variação na incidência dos relatos dependeu do tipo de população avaliada, características do centro de investigação, critérios de inclusão e a finalidade do estudo.

A incidência de anormalidades em 63% das biópsias neste trabalho, com somente 22% de diagnóstico nosológico, é concordante à literatura. Autores referem que, apesar do nervo ser anormal, muitas vezes o achado não é específico para determinada doença. No entanto, permite sugerir a patogenia básica do processo, se é de origem axonal, determinada por degeneração waleriana ou é secundária a disfunções das células de Schwann<sup>5,11,12</sup>. Quando as biópsias são complementadas por técnicas de microdissecção e medida do diâmetro dos axônios, é possível informar com segurança se a degeneração da mielina é de origem axonal ou por disfunção da célula de Schwann<sup>1,2,13</sup>. As patologias que mais permitiram o diagnóstico na biópsia, como a moléstia de Hansen, neuromas e neurofibromas, foram auxiliadas pelo exame neurológico, pois os nervos retirados apresentavam anormalidades clínicas em sua distribuição, além de se mostrarem aumentados e hipertrofiados, orientando a escolha na hora da biópsia. Em alguns casos de neuropatias hereditárias sensitivas motoras tipo I (atrofia peroneal progressiva) ou tipo III (doença de Déjérine-Sottas), também foi possível o diagnóstico histológico ao serem aliados os dados clínicos, pois os nervos também se apresentavam hipertrofiados. Nas do tipo II e IV, os nervos ao exame clínico e macroscópico geralmente estão normais e as preparações histológicas rotineiras também podem ser normais, pois a anormalidade principal está na distribuição ou ausência de determinado tipo de fibra. Também em casos de polineurites com suspeita de vasculite, é possível o diagnóstico pela biópsia, se o mesmo nervo apresentar alterações clínicas e eletrofisiológicas no seu território de distribuição<sup>6</sup>. No presente estudo, não estão incluídos todos os casos de leucodistrofia metacromática (15 casos); em nosso ambiente o diagnóstico é realizado por biópsia de músculo corada a fresco em que são estudados os nervos intramusculares e a metacromasia é detectada pela coloração da cresil violeta<sup>14</sup>.

Concluindo, acreditamos que a biópsia de nervo periférico não deve ser encarada como procedimento de rotina na investigação das polineurites periféricas, devendo

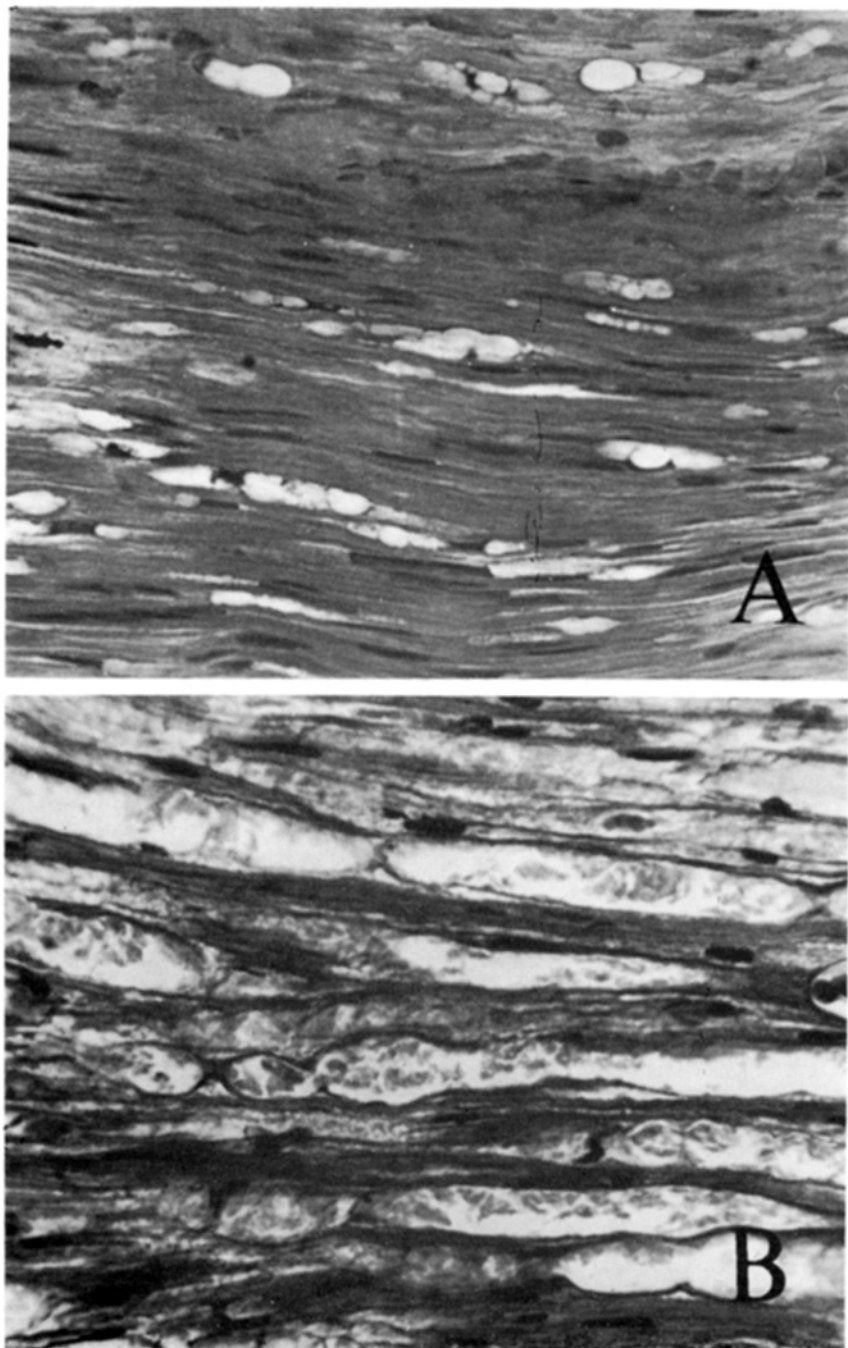
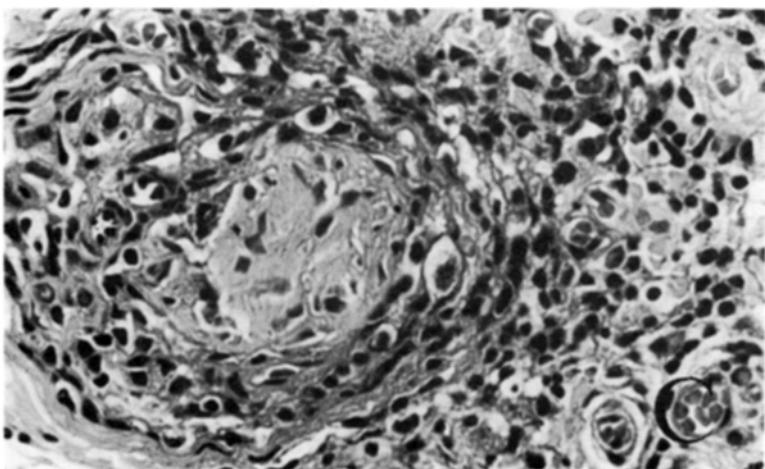
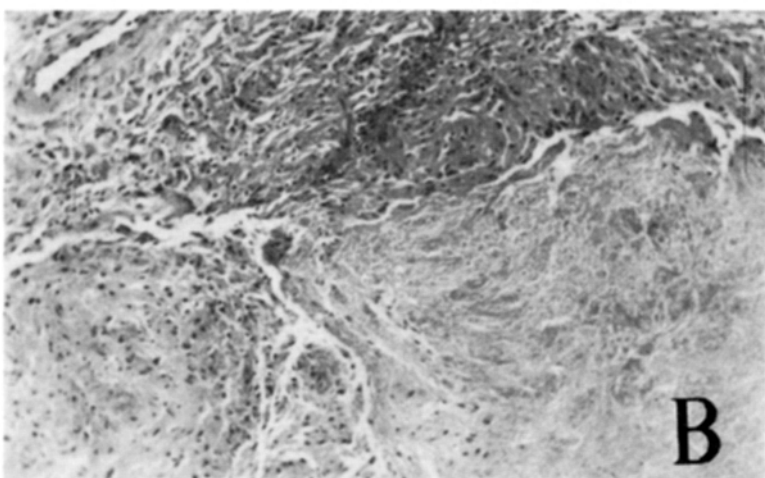
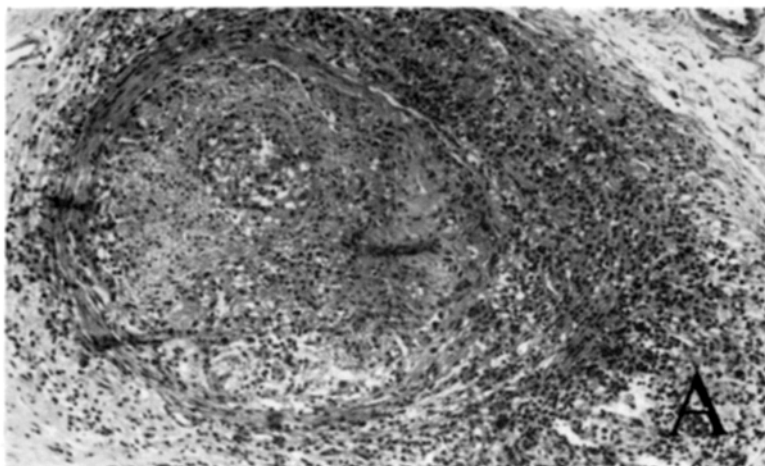


Fig. 1 — Polineurite de etiologia não determinada: A, ovóides de mielina (Tricromo de Gomori, 400×); B, alargamento das bainhas de mielina e formação de ovóides de mielina (Hematoxilina-eosina, 400×).



*Fig. 2 — Doença de Hansen: A, reação inflamatória no endo e peri-neuro, com formação de granuloma (Hematoxilina-eosina, 400×); B, granuloma com caseose central (Hematoxilina-eosina, 50×); C, granuloma linfoepitelióide com célula gigante (Hematoxilina-eosina, 400×).*

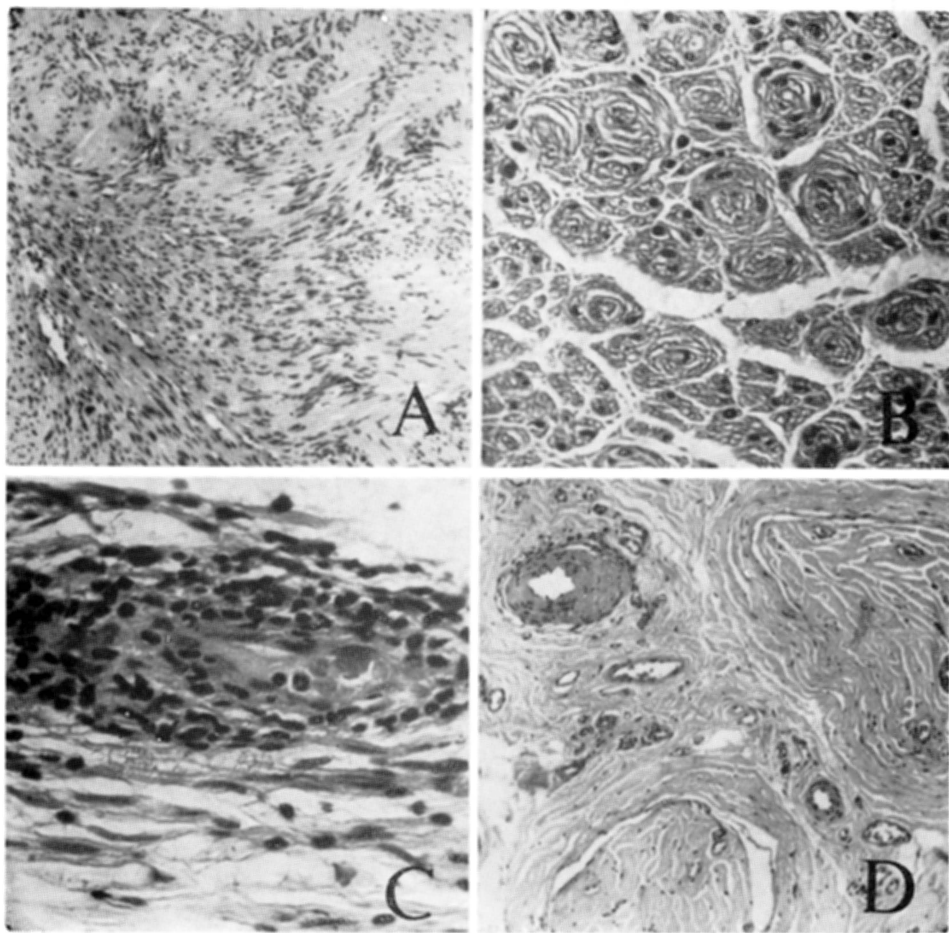


Fig. 3 — A, neurofibroma: células de Schwann proliferadas e tecido conjuntivo (Hematoxilina-eosina, 400X); B, atrofia peroneal progressiva: neurite hipertrófica intersticial devido a proliferação das células de Schwann (PAS, 400X); C, peri-arterite nodosa: infiltrado inflamatório em torno de vaso com invasão das paredes (Hematoxilina-eosina, 400X); D, amiloidose: fibrose total do nervo (Hematoxilina-eosina, 100X).

Tipo de alteração patológica	Nº de
	casos
Desmielinização focal	26
Granulomas	7
Deficiência de fibras mielinizadas	5
Neurofibromas	5
Neurite hipertrófica intersticial	4
Fibrose do nervo	2
Corpúsculos amilóides	2
Vasculite	2
Reação inflamatória	2
Aumento do volume do axônio e da bainha	1
Total	56

Tabela 2 — Alterações histológicas encontradas em 89 biópsias de nervos periféricos.

ser utilizada unicamente em casos muito especiais, somente quando os dados clínicos, genéticos, laboratoriais e eletrofisiológicos não permitam uma conclusão. A biópsia deve ser sempre feita em nervo acessível, não deve deixar déficit neurológico, deve existir evidência de envolvimento clínico e eletrofisiológico do nervo a ser retirado, o ambiente no qual é processada deve contar com meios de processamento complementares e o clínico deve estar ciente da limitação dos laboratórios de anatomia patológica que utilizam os métodos convencionais de parafina.

#### REFERÊNCIAS

1. Dyck PJ, Gutrecht JA, Bastrom JA, Karnes WE, Dale AJD — Histologic and teased-fiber measurements of sural nerve in disorders of lower motor and primary sensory neurons. *Mayo Clin Proc* 43:81, 1968.
2. Dyck PJ, Lais AC, Karnes JL, Sparks M, Hunder H, Low P, Windebank AJ — Permanent axotomy, a model of axonal atrophy and secondary segmental demyelination and remyelination. *Ann Neurol* 9:575, 1981.
3. Dyck PJ, Lofgren EP — Nerve biopsy: choice of nerve, method, symptoms an usefulness. *Med Clin N Amer* 52:885, 1968.
4. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH — Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 10:222, 1981.
5. Johnson PC, Asbury AK — The pathology of peripheral nerve. *Muscle & Nerve* 3:519, 1980.
6. Kissel JT, Slivka AP, Warmolts JR, Mendell J — The clinical spectrum of necrotizing angiopathy of the peripheral nervous system. *Ann Neurol* 18:251, 1985.
7. Matthews WB — Cryptogenic polyneuritis. *Proc Roy Soc Med* 45:667, 1952.
8. Moss JP, Meckler RJ, Moss WE — Consistent, effective technique for muscle and nerve biopsy. *Am J Surg* 138:736, 1979.
9. Prineas J — Polyneuropathies of undetermined cause. *Acta Neurol Scand* 46 (Supl. 44): 5, 1970.
10. Rose FC — Peripheral neuropathy. *Proc Roy Soc Med* 53:51, 1960.
11. Stevens JC, Lofgren EP, Dyck PJ — Biopsy of peripheral nerves. In Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH: *Peripheral Neuropathy*. Saunders, Philadelphia, 1975.
12. Werneck LC, Mendonça EM — Neurite hipertrófica intersticial: estudo de três casos. *Arq. Neuro-Psiquiat* (São Paulo) 36:250, 1978.
13. Werneck LC, Novak EM — Intoxicações por inseticidas: microdissecção de nervos e histoquímica de músculos em 10 casos. *Arq Neuro-Psiquiat* (São Paulo) 37:15, 1979.
14. Werneck LC, Pereira JLP, Bruck I — Leucodistrofia metacromática: relato de dois casos com histoquímica de nervos e músculos. *Arq Neuro-Psiquiat* (São Paulo) 38:237, 1980.