

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DAS NEUROPATIAS PERIFÉRICAS

Joana GUIMARÃES, Fernando SILVEIRA

RESUMO

Neuropatia periférica é um termo genérico que se aplica na existência de lesão dos nervos periféricos. A disfunção do nervo periférico é uma situação frequente, com expressão clínica limitada, mas com causas etiológicas variadas. Isto faz com que na prática clínica mais difícil que o reconhecimento de uma neuropatia é o seu diagnóstico etiológico. O estudo clínico e electrofisiológico são a base da investigação necessária à avaliação de uma neuropatia.

Com este trabalho de revisão os autores fazem uma abordagem esquemática dos aspectos mais relevantes na avaliação clínica e electrofisiológica do estudo etiológico de uma neuropatia.

SUMMARY

NEUROPATHY DIAGNOSIS STRATEGY

Peripheral neuropathy is a general term for peripheral nerve disease. The impairment of peripheral nerve is a very frequent situation with a limited clinical expression, but with several subjacent etiologies. Therefore in clinical practice more complicated than identify a neuropathy is the work-up of its etiological study. The clinical investigation and electrophysiologic study are fundamental in the investigation study of a neuropathy.

The authors present a schematic revision work of the principals aspects of neuropathy clinical and study.

J.G., F.S.: Serviços de Neurologia e de Neurofisiologia. Hospital de São João. Porto

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

Neuropatia periférica é um termo genérico que se aplica à existência de lesão dos nervos periféricos, qualquer que seja a sua etiologia¹. A disfunção do nervo periférico é uma situação relativamente frequente, com expressão clínica limitada, mas com causas etiológicas que podem ser muito variadas¹. Isto faz com que na prática clínica mais difícil que o reconhecimento de uma neuropatia é a descoberta da sua etiologia.

A abordagem de uma neuropatia conjuga duas formas principais de investigação: o estudo clínico e electrofisiológico². A semiologia e o exame objectivo fornecem dados que de imediato podem orientar a caracterização da neuropatia em relação ao tipo de fibras envolvidas, ao padrão espacial e ao padrão temporal de envolvimento². Os antecedentes patológicos e a história familiar dentro da avaliação clínica completam este processo de caracterização e consequente estudo etiológico da neuropatia. A avaliação electrofisiológica complementar permite uma localização mais específica da lesão, caracteriza a natureza da lesão (axonal versus desmielinizante), avalia a gravidade e a evolução temporal da neuropatia³.

Com este trabalho de revisão os autores fazem uma abordagem esquemática dos aspectos mais relevantes na avaliação clínica e electrofisiológica do estudo etiológico de uma neuropatia.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Tipo de Fibras Envolvidas - Na colheita de uma história clínica detalhada questões relacionadas com queixas sensitivas e motoras orientam na descoberta do tipo de fibras envolvidas numa neuropatia^{3,4}. Estas podem traduzir-se por sintomas ou sinais sensitivos e/ou motores e/ou autonómicos, de carácter positivo ou negativo⁴. Isto é, as fibras motoras, são fibras de grande diâmetro, mielinizadas que quando atingidas por processo lesional cursam com fraqueza muscular, hipotonia, arreflexia (sinais negativos) e por vezes com fasciculações (sinal positivo). As fibras sensitivas, são fibras de grande e pequeno diâmetro, que quando sujeitas a agressão, traduzem, em termos semiológicos, perda sensitiva, ataxia, arreflexia (sinais negativos), disestesias e dor (sintomas positivos). Quando há lesão das fibras autonómicas, fibras amielínicas de pequeno diâmetro, clinicamente o doente pode apresentar quadro de hipotensão postural, anidrose ou hiperhidrose e disfunção esfíncteriana.

Nesta caracterização das fibras envolvidas, o quadro semiológico, que maior parte das vezes surge na prática

clínica, são as polineuropatias com défice sensitivo-motor e arreflexia, compatível com envolvimento de fibras sensitivas e motoras⁴.

O envolvimento isolado de fibras sensitivas é raro⁴ – as chamadas neuronopatias sensitivas ou ganglionopatias quando acontecem são habitualmente consequência de patologias que atingem preferencialmente os gânglios dorsais. Os exemplos mais frequentes destas patologias são os síndromes paraneoplásicos e a patologia infecciosa; a ataxia de Friedreich e a síndrome de Sjögren são outros dois exemplos de doenças que podem cursar com uma neuropatia puramente sensitiva⁴.

Nas neuropatias em que o predomínio é de envolvimento das fibras de pequeno diâmetro, que se traduz por disfunção autonómica, défice sensitivo (dor e temperatura) e disestesias, a patologia mais frequentemente envolvida é a Diabetes Mellitus; de forma mais rara também podem ocorrer como consequência da Amiloidose, das Neuropatias autonómicas sensitivas hereditárias e de doenças hereditárias do metabolismo lipídico, como a doença de Tangier e de Fabry. Nestas neuropatias de fibras de pequeno diâmetro o estudo electrofisiológico é pouco informativo, já que tanto os resultados dos estudos de condução como os da electromiografia apresentam-se com parâmetros dentro da normalidade⁵.

Padrão Espacial - Em relação ao envolvimento espacial da Neuropatia, durante a abordagem clínica é importante que se tente responder as seguintes questões:

a) A neuropatia está localizada a uma parte do corpo? ou trata-se de um processo generalizado?;

b) Se localizada a uma parte do corpo: atinge um único nervo (mononeuropatia)?, uma raiz?, gânglios espinhais (ganglionopatia) ou será uma plexopatia (envolvimento limitado ao plexo braquial ou lombar)?;

c) No caso de se tratar de um processo generalizado: é uma polineuropatia (atingimento bilateral e simétrico dos nervos periféricos) ou mononeuropatias múltiplas (comprometimento de vários nervos numa distribuição assimétrica)?

Igualmente como forma de caracterização do padrão espacial é importante definir a simetria do envolvimento das fibras nervosas. As neuropatias mais frequentes, as de causa tóxica ou metabólica, habitualmente apresentam um padrão simétrico, isto é são as chamadas polineuropatias simétricas sensitivo-motoras⁵. Quando há um envolvimento assimétrico provavelmente está-se perante uma das seguintes situações: radiculopatia, neuropatia de compressão (ex. síndrome do túnel cárpico) ou um quadro de mononeuropatias múltiplas. São vários os diagnósticos diferenciais a colocar nesta última situação, as vasculites,

a Diabetes Mellitus, as infecções e processos infiltrativos são as patologias de carácter sistémico que mais frequentemente podem cursar com um quadro de mononeuropatias múltiplas⁵. Exemplos típicos de mononeuropatias múltiplas são as situações adquiridas ou com componente hereditário que dão múltiplas compressões; e ainda duas outras entidades a Mononeuropatia Motora Multifocal e o Síndrome de Lewis Summer⁵. A Mononeuropatia Motora Multifocal, é uma neuropatia motora pura, desmielinizante, em que a resposta bastante favorável à imunomodulação e a presença de bloqueio de condução no estudo electrofisiológico são dados fundamentais para o seu diagnóstico. S. Lewis Summer é uma neuropatia desmielinizante motora e sensitiva multissegmentar, com características semelhantes à polineuropatia desmielinizante crónica mais frequente, a Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC), mas com envolvimento nervoso não generalizado como esta, mas antes por segmentos⁶.

Ainda em relação ao padrão espacial de desenvolvimento da neuropatia, o mais comum é existir um envolvimento distoproximal do nervo (neuropatia distal *ascendente*). Os nervos de maior comprimento são mais susceptíveis, isto é a probabilidade de haver atingimento do nervo é dependente do seu comprimento⁵, isto resulta clinicamente numa distribuição de sinais e sintomas em *luva* nos membros superiores e em *peúga* nos membros inferiores.

Padrão Temporal – O padrão temporal de uma neuropatia pode ser correctamente estabelecido unicamente com base na história clínica⁵. Nos entanto a maior parte das polineuropatias são de evolução crónica e o seu início exacto é difícil de especificar. As neuropatias de estabelecimento agudo são menos frequentes e um exemplo típico de uma polineuropatia de estabelecimento agudo ou subagudo, e a mais vezes observado na clínica, é a síndrome de Guillain-Barré⁷. O padrão tipo surto-remissão também pode ser uma das formas de evolução das neuropatias, estando maior parte das vezes associado as mononeuropatias múltiplas, tal como ocorre nas vasculites ou a algumas formas de PDIC⁶.

Doenças concomitantes, antecedentes pessoais e familiares – A averiguação da presença de qualquer patologia subjacente à neuropatia é muito importante, já que são várias as doenças que podem cursar com envolvimento do sistema nervoso periférico. A Diabetes mellitus é sem dúvida uma das doenças que mais vezes cursa com neuropatia periférica. Outras situações, que surge com alguma frequência, são as neuropatias associadas a paraproteinemias, nomeadamente ao mieloma múltiplo e à mac-

rogubulinémia de Waldenström⁸. A gamapatia monoclonal benigna é outra paraproteinemia (IgG M), frequente nos idosos, provavelmente subdiagnosticada, que cursa com uma neuropatia sensitivo-motora desmielinizante crónica⁸.

Na colheita da história clínica deve ser investigada o possível efeito tóxico medicamentoso e o contacto com substâncias químicas tóxicas. Destaca-se neste contexto por exemplo o efeito tóxico a longo prazo da amiodrona, ou do estabelecimento do efeito tóxico agudo do contacto com organofosforados.

A história familiar assume bastante relevância na avaliação das neuropatias de carácter hereditário (ex. Polineuropatia amiloidótica Familiar e a Doença de Charcot-Marie)⁹. Habitualmente são neuropatias com anos de evolução, em que associado à doença do sistema nervoso periférico surgem outros sinais ou sintomas que podem orientar o diagnóstico, nomeadamente as deformidades da coluna vertebral e dos pés. A avaliação objectiva dos familiares mesmo que assintomáticos ajuda na descoberta destes achados.

Avaliação Electrofisiológica

Como já referido a estratégia na avaliação de uma neuropatia deve ser iniciada com colheita de uma história clínica detalhada, sendo a avaliação electrofisiológica muitas vezes fundamental na decisão da estratégia diagnóstica posterior a adoptar.

O estudo electrofisiológico de uma neuropatia permite, em termos globais, fornecer informação tão relevante como: localização exacta da lesão, classificação do tipo de lesão (mielínica e/ou axonal), avaliação da gravidade da lesão e ainda fornecer informação em relação ao padrão de evolução temporal (aguda, subaguda, crónica)¹⁰. Em relação ao tipo de lesão, as lesões axonais que surgem por degenerescência Walleriana (cilindro-eixo e a mielina distais ao local de lesão axonal degeneram e há cromatólise central), em termos de achados electrofisiológicos apresentam alterações específicas. Isto é, nos estudos de condução este tipo de lesões cursa com diminuição da amplitude dos potenciais de acção motores e sensitivos medidos no local da lesão, mas com latências e velocidades de condução normal. No respectivo estudo electromiográfico surgem os chamados potenciais em repouso: fibrilações e ondas lentas a traduzir o processo de desnervação muscular, sequelar à lesão axonal; e os potenciais de acção da unidade motora: nas lesões crónicas apresentam um aumento de duração e amplitude deste potenciais, associado a um aumento da percentagem de potenciais polifásicos, nas lesões subagudas, com processo de reinervação em curso, são potenciais polifásicos e instáveis, de morfologia variável¹¹.

Nas lesões primariamente desmielinizantes a avaliação electrofisiológica permite distinguir em termos globais três padrões: a desmielinização uniforme; não uniforme e com bloqueios de condução. No processo de desmielinização uniforme os estudos da condução mostram um processo de lentificação sincronizada, isto é há uma redução da velocidade de condução, prolongamento das latências distais, com amplitudes mantidas; nos casos de desmielinização não uniforme com a lentificação des-sincronizada, há redução da velocidade e da amplitude do potencial da acção, mas com duração aumentada; e a lesão mielínica com bloqueio de condução, há diminuição da amplitude, com redução da área do potencial da acção na estimulação proximal e não há aumento da duração¹⁰.

Diagnósticos Diferenciais Após Correlação dos Achados Clínicos e Electrofisiológicos

Após colheita pormenorizada da história clínica, realização de exame objectivo e estudo electrofisiológico, é possível classificar e agrupar as várias neuropatias, permitindo uma melhor orientação do pedido de exames auxiliares de diagnóstico para esclarecimento etiológico.

Assim estabelecido um padrão de evolução temporo-espacial do tipo de fibras envolvidas e do processo fisiopatológico dominante (mielínico/axonal) podemos dividir as neuropatias em quatro grandes grupos diagnósticos, com objectivo de se procurar de forma mais eficiente e racional o diagnóstico etiológico correcto.

1 - Neuropatias Axonais

a) Simétricas e Agudas – As neuropatias axonais e simétricas do tipo sensitivo-motor e de evolução aguda apresentam como principais etiologias causas tóxicas (alcóol, arsénio, organofosforados, metronidazole, fenitoína) e nutricionais, podendo também resultar de processos vasculíticos rapidamente progressivos ou neuropatias múltiplas compressivas⁴. Ainda dentro das neuropatias axonais e simétricas, mas predominantemente motoras e de evolução aguda, os estados deficitários associado ao alcoolismo e o doente em estado crítico são das principais causas¹².

b) Simétricas e Crónicas – As formas de evolução crónica são habitualmente sequelares a doenças médicas, nomeadamente: mieloma múltiplo, gamopatias monoclonais, Diabetes Mellitus, hipotireoidismo e sarcoidose. Processos infecciosos como a doença de Lyme e seropositividade para o HIV também podem cursar com neuropatias axonais, simétricas, sensitivo-motoras. Assim perante uma avaliação clínica e um estudo electrofisiológico compatíveis com a suspeita de neuropatia axonal e simétrica do

tipo sensitivo-motor deve-se pedir além de estudo analítico de rotina (hemograma e bioquímica), proteinograma sérico e de urina, imunoelectroforese, doseamento vitamínico (nomeadamente complexo B), doseamento de tóxicos e estudo serológico (Borrélia, HIV)^{12,13}.

Os síndromes paraneoplásicos cursam com uma neuropatia subaguda ou crónica, tal como a intoxicação pelo chumbo ou a neuropatia hereditária – Charcot-Marie-Toht tipo II¹². Se a neuropatia é axonal e simétrica mas só sensitiva, as síndromes paraneoplásicos são uma das causas mais frequentes¹². De apresentação mais rara são as neuropatias axonais e simétricas puramente sensitivas. Estas podem ser secundárias ao Síndrome de Sjögren, as citopatias mitocondriais – ou ainda à neuropatia sensitiva hereditária¹⁴. Nestes casos o estudo deve ser orientado de forma a se excluir todas estas situações, pedindo-se os ATC SS-A e SS-B, o doseamento do lactato e piruvato, pesquisa de metais pesados na urina e ainda estudo de neoplasia oculta, com doseamento de ATC anti-Hu, Rx do tórax e TAC torácico, mamografia e pesquisa de sangue oculto nas fezes¹⁴.

c) Assimétricas agudas e crónicas – As vasculites, quer associadas a doença sistémica ou isoladas do sistema nervoso periférico, podem dar uma neuropatia axonal, assimétrica crónica, mas por vezes de instalação aguda. A diabetes, a sarcoidose e a doença de Lyme também podem cursar com este tipo de neuropatia¹⁴. Nestas situações além do determinação da velocidade de sedimentação, do estudo imunológico (ATC antinucleares, factor reumatóide, ATC anti-citoplasma dos neutrófilos) e do doseamento da ECA, a biopsia apresenta uma das suas principais indicações. O estudo neuropatológico não deve ser feito simplesmente para confirmar lesão nervosa periférica, assim é no grupo das vasculites que a biopsia mais vezes, pode ser útil ao diagnóstico etiológico definitivo¹². De facto por apresentarem alterações inespecíficas, a biopsia tem pouco interesse nas neuropatias metabólicas ou tóxicas. A vasculite isolada do sistema nervoso periférico corresponde a 30% das vasculites que atingem este sistema, neste caso na ausência de marcadores séricos a biopsia vai ser fundamental no diagnóstico definitivo.

2. Neuropatias Desmielinizantes Agudas

a) Simétricas ou assimétricas agudas – As Neuropatias desmielinizantes adquiridas, com padrão de desmielinização não uniforme (com ou sem bloqueios de condução), podem clinicamente apresentar um envolvimento simétrico ou assimétrico. De apresentação aguda, o exemplo de frequência mais comum é a Síndrome de Guillain-Barré⁷.

b) Simétricas ou assimétricas crónicas

1. Adquiridas – A PDIC é deste grupo a polineuropatia adquirida, imuno-mediada, de evolução crónica mais frequente; o seu diagnóstico precoce permite muitas vezes evitar o processo de lesão axonal secundário e assim diminuir o grau de incapacidade. A Neuropatia motora Multifocal e o S. Lewis Sumner, são duas outras neuropatias desmielinizantes adquiridas, que apresentam habitualmente um quadro de evolução subaguda ou crónica. Neste grupo de neuropatias além do diagnóstico clínico e electrofisiológico; e após a exclusão de doenças médicas subjacentes, o estudo do líquido é útil já que às vezes estas cursam com proteinorráquia. A PDIC é o exemplo típico da neuropatia desmielinizante em que há aumento de proteínas no líquido¹⁵.

2. Hereditárias – As Neuropatias desmielinizantes hereditárias mais frequentes, com padrão electrofisiológico de desmielinização uniforme, são o grupo de neuropatias de Charcot-Marie-Tooth (1A, 1B, 3 e 4)¹⁶. Este é um grupo geneticamente heterogéneo com um padrão de hereditariedade de transmissão autossómico dominante (ex. CMT 1), recessivo (ex. CMT 4) e ligado ao cromossoma X. Um grupo de neuropatias desmielinizantes hereditárias que surge também com alguma frequência, são as neuropatias hereditárias sensíveis à pressão, em que há um aumento da susceptibilidade a desenvolver lesão em locais de compressão habitual ou de trauma a nível de múltiplos nervos periféricos.

Nas neuropatias hereditárias o estudo genético é fundamental para o diagnóstico definitivo¹⁶; as neuropatias sensitivas e motoras hereditárias, para as quais é conhecido o gene responsável e existe estudo molecular disponível são: Charcot-Marie-Tooth 1A (*PMP22*); Neuropatia hereditária com sensibilidade à pressão (*PMP22*); Charcot-Marie-Tooth ligado ao X (*CJB1*); Charcot-Marie-Tooth 1B, Charcot-Marie-Tooth 2 (*MPZ*; *MFN2*); Charcot-Marie-Tooth 4 (*MTMR2*, *PRX9*); Polineuropatia amiloidótica familiar (*TTR*); e Neuropatias sensitivas e autonómicas hereditárias (*SPTCL 1*)¹⁶. De acordo com a frequência com que são responsáveis por este grupo de patologias os estudo genético deve ser orientado de forma a que primeiro se peça o teste de duplicação do *PMP22*, e posteriormente, nos casos em que este seja negativo, se avança para o estudo das mutações de dois outros genes: *MPZ*; *GJB1*.

CONCLUSÃO

A neuropatia periférica sendo uma entidade bastante frequente e muitas vezes associada a doença sistémica implica na avaliação de um diagnóstico definitivo uma abordagem etiológica sistematizada. A prevalência exacta

das várias neuropatias em Portugal não é conhecida, mas sabe-se que em termos epidemiológicos, são centenas as potenciais causas de lesão do nervo periférico. Várias tentativas têm sido feitas na elaboração de algoritmos de diagnóstico no estudo de uma neuropatia periférica¹⁶. Sabe-se que numa percentagem significativa dos casos não é descoberta nenhuma causa, estudos com grandes séries mostraram que 20% dos casos permanecem sem diagnóstico definitivo após investigação etiológica exaustiva¹⁷. No entanto a relevância de uma abordagem sistematizada reside na importância da descoberta de causas potencialmente tratáveis, muitas vezes só possível após estudo etiológico atempado.

Com este trabalho de revisão pretendeu-se, de forma esquemática, fornecer os aspectos mais relevantes da avaliação clínica e electrofisiológica, que permitem sistematizar em vários subgrupos os principais diagnósticos diferenciais de uma neuropatia e assim levar a um pedido mais restrito e apropriados dos restantes exames auxiliares necessários ao diagnóstico final.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

- GOETZ CG, PAPPERT EJ: Textbook of Clinical Neurology. Philadelphia: WB Saunders Co 1999
- ROSENBERG NR, PORTEGIES P, DE VISSER M, VERMEULEN M: Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(2):205-9
- ROSENBERG NR, SLOTEMA CW, HOOGENDIJK JE, VERMEULEN M: Follow up of patients with signs and symptoms of polyneuropathy not confirmed by electrophysiological studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76(6):879-881
- McLEOLD JG: Investigation of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58:274-283
- MARTYN CN, HUGHES RCA: Epidemiology of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:310-8
- American Academy of Neurology AIDS Task Force: Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Neurol 1991;41:617-8
- ASBURY AK, CORNBATH DR: Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 1990;27(Suppl):S21-4
- GORSON KC, ROPPER AH: Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77(3):354-8
- VERHOEVEN K, TIMMERMAN V, MAUKO B, PIEBER TR,

- DE JONGHE P, AUER-GRUMBACH M: Recent advances in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2006;19(5):474-480
10. KIZILTAN E, DALKILIC N, GUNAY FB, PEHLIVAN F: Conduction velocity distribution: early diagnostic tool for peripheral neuropathies. *Int J Neurosci*. 2007;117(2):203-213.
11. WILSON JR, STITTSWORTH JD JR, KADIR A, FISHER MA: Conduction velocity versus amplitude analysis: evidence for demyelination in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1998;21(9):1228-30
12. MYGLAND A: Approach to the patient with chronic polyneuropathy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007;187:15-21
13. Wolfe GI, Baker NS, Amato AA et al: Chronic cryptogenic sensory polyneuropathy: clinical and laboratory characteristics. *Arch Neurol* 1999; 56(5):540-7
14. SAPERSTEIN DS, KATZ JS, AMATO AA, BAROHN RJ: Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001;24(3):311-324
15. MYGLAND A, MONSTAD P: Chronic acquired demyelinating symmetric polyneuropathy classified by pattern of weakness. *Arch Neurol* 2003;60(2):260-4
16. PALAU F, CUESTA A, PEDROLA L: Advances in the molecular genetics of the hereditary neuropathies. *Rev Neurol* 2002;35(3):246-253
17. FAGIUS J: Chronic cryptogenic polyneuropathy. The search for a cause. *Acta Neurol Scand* 1983;67(3):173-180