

# FISIOPATOLOGIA DAS DOENÇAS DOS NERVOS PERIFÉRICOS

\* Otoni Cardoso do Vale

*O autor fez uma análise da Fisiopatologia das Doenças dos Nervos Periféricos, enfatizando alguns aspectos histopatológicos. Algumas entidades foram individualizadas como modelo das diversas formas histopatológicas de Polineuropatia. Uma revisão pertinente da literatura foi realizada.*

*The author has made an analysis of the Pathophysiology of the Diseases of the Peripheral Nerves, emphasizing some histopathologic aspects. Some disorders have been individualized as models of the different histopathologic aspects of Polineuropathy. A pertinent analysis of the literature has been made.*

## 1. Introdução

Os últimos anos testemunharam uma maior compreensão dos processos básicos envolvendo degeneração dos nervos periféricos graças ao notável desenvolvimento que tiveram a Fisiologia e a Patologia. Destaquem-se no campo da Patologia o desenvolvimento de Técnicas Histológicas Quantitativas, o Estudo Individual das Fibras Nervosas e o surgimento da Microscopia Eletrônica. Incerteza, contudo, ainda existe com relação a alguns processos como neuropatias do tipo "dying back" e desmielinização secundária.

As alterações histopatológicas das quais o Sistema Nervoso Periférico é alvo podem resultar de condições que primariamente afetam os neurônios diretamente ou por efeito sobre o corpo celular ou de lesão sobre as estruturas-suporte (células de Schwann, tecido conectivo e compartimento vascular). A disfunção ou lesão dos tecidos externos ao nervo pode secundariamente injuriá-lo provisória ou definitivamente.

## 2. Considerações Anatômicas e Fisiológicas

Os troncos nervosos são constituídos por fibras mielínicas e por suas estruturas-suporte. A extensão relativamente longa do processo axonal é responsável por muitas das doenças que se albergam sobre o Sistema Nervoso. O axônio pode atingir um metro de extensão e tendo em média 8 um de diâmetro se origina de um corpo celular de 100 um de diâmetro. Noventa e oito por cento do citoplasma do neurônio se encontra dentro do processo axonal e a manutenção dos processos metabólicos nas partes mais distais é um problema para este sistema.

O movimento de partículas no interior das células é conhecido há muitos anos. Weiss e Hiscoe (1948) sugeriram a existência de um fluxo axoplásmico centrifugo. A existência de transporte de substância por todo o trajeto axônico já está bem determinada. Este transporte de certo modo é complexo. Lasek (1968) estudou o fluxo axonal de proteínas e sugeriu que o mesmo se processava em duas velocidades: um fluxo rápido (360 mm/dia) e um fluxo lento (2 a 3 mm/dia). Sabe-se hoje que as diferentes substâncias fluem a

\* Professor Adjunto de Neurologia da Universidade de Fortaleza, Neurologista Consultor do Hospital das

Clínicas da Faculdade de Medicina da UFC., Médico Neurologista do INAMPS.

diferentes velocidades, porém a maior parte delas se transportam a uma velocidade em torno dos dois valores.

Quando qualquer parte de uma célula é desconectada do seu núcleo, aquela parte eventualmente morre. A célula nervosa não é uma exceção. Isto explica a degeneração centrifuga de certo modo rápida que ocorre distalmente à região de interrupção axonal.

As estruturas que mais intimamente se relacionam com os nervos periféricos são as células satélite ou células de Schwann. A íntima relação entre os neurônios e as células satélite foi bem evidenciada nos trabalhos de Hyden (1959), estudando a relação entre os neurônios e as células gliais do nervo vestibular e de Pannese (1964), Leech (1967), Dixon (1969), estudando as modificações das células satélite do corno anterior após secção do nervo periférico. Nas fibras mielínicas as células de Schwann formam a bainha de mielina. Nas fibras amielínicas, as células de Schwann são também conhecidas como células de Remak. Interesse especial ainda existe até hoje no sentido de que as funções das células satélite sejam definidas. Parece definitiva a idéia de que as células satélite possam prover nutrientes para o neurônio e coletar os produtos de degradação metabólica. Para Singer e Salpeter (1968) as células satélite transferem aminoácidos para dentro dos axônios. Infere-se a partir daí que estes aminoácidos seriam utilizados para síntese protéica pelos axônios, idéia esta contestada por alguns autores que acham que a nível axonal não há quantidade suficiente de ácido ribonucléico para que esta síntese se processe. No entanto, está mais ou menos aceito que as células satélite modulam o meio metabólico dos axônios. Como já relatado anteriormente, as células de Schwann constituem a bainha de mielina nos nervos periféricos. À microscopia eletrônica se verificou que ela é formada a partir do espiralamento da membrana citoplasmática das células de Schwann em torno dos axônios. Os nós de Ranvier compreendem as regiões de junção do citoplasma das células de Schwann adjacentes que, embora envolvidas pela membrana basal da células de Schwann e pelo citoplasma das mesmas, não apresentam bainha de mielina. A microscopia eletrônica demonstrou que os nós de Ranvier têm estrutura complexa e são importantes no mecanismo de condução do impulso nervoso. Enquanto cada segmento internodal é relacionado a uma simples célula de Schwann, vários axônios amielínicos são relacionados a uma célula de Schwann ou célula de Remak.

O tecido conectivo dos nervos é dividido em endoneuro, perineuro e epineuro. O endoneuro é o tecido conectivo intrafascicular e constitui a membrana elástica das fibras mielínicas. O perineuro, constituído de células mesoteliais, fibras elásticas e conjuntivas é uma estrutura lamelar que circunda os fascículos individualmente. Atua como uma barreira de difusão e parece atuar na regulação da composição do líquido tissular endoneural. O epineuro é constituído por fibras elásticas e conjuntivas e contém tecido gorduroso. Ele limita um conjunto de fascículos.

Os principais "vasa nervorum" correm longitudinalmente o perineuro e se conectam a vasos nutrientes. Arteriolas e vênulas penetram o perineuro e se conectam a uma cadeia anastomótica longitudinal de capilares dentro dos fascículos (Adams, 1943). Há evidências de existência de uma barreira sangue-nervo (Olsson, 1975). A seletividade desta barreira a determinadas substâncias varia de acordo com a espécie animal. Isto explica as diferentes vulnerabilidades que as diferentes espécies animais exibem a determinadas substâncias tóxicas.

### 3. Degeneração Walleriana

O conjunto de alterações primariamente afetando os axônios e os mecanismos pelos quais estas alterações se processam à luz dos achados experimentais serão analisados a seguir. As alterações primariamente axonais degenerativas que se processam distalmente à região de interrupção ou bloqueio axonal são conjuntamente denominadas Degeneração Walleriana.

Datam do século passado os primeiros trabalhos que delinearão os aspectos básicos da Degeneração Walleriana. Merece destaque a publicação de Waller (1850), estudando os processos degenerativos provocados pela secção dos nervos glossofaríngeo e hipoglosso do sapo. Haftek e Thomas (1968) verificaram que regeneração facilmente ocorre, quando a lesão do nervo respeita os tubos laminais basais das Células de Schwann; havendo lesão destes tubos, a regeneração é mais difícil.

A seguir será apresentado um quadro sinóptico do conjunto das alterações estruturais e bioquímicas observadas no curso da Degeneração Walleriana e o tempo em que as mesmas se processam. Tal análise envolve, também, os processos regenerativos.

Dois minutos após instalada a lesão ou interrupção axonal, observam-se retração da bainha de mielina e dilatação dos espaços de Schmidt-Lantermann 5 mm distalmente à lesão; há perda imediata das enzimas do citoplasma das células de Schwann lesadas (Morgan-Hughes e Engel, 1968). Dez minutos após, a retração da bainha de mielina e a dilatação dos espaços de Schmidt-Lantermann se distanciam a 20mm do local de lesão nas fibras mais finas. Uma hora após estas alterações se encontram a igual distância nas fibras mais grossas (Williams e Hall, 1971). Há aumento imediato DPNH — tetrazolium redutase e da desidrogenase láctica por ativação do citoplasma das células de Schwann adjacentes (Morgan Hughes e Engel, 1968) e um aumento do DNA e RNA (Oderfeld, Novak, e Niemierko, 1969), que é atribuído à infiltração de macrófagos na área de lesão. Há rápida incorporação de fosfatos inorgânicos por fosfatos orgânicos ácido-solúveis (Guening e Graff, 1971). Duas horas depois observa-se aumento da atividade da fosfatase ácida e lisossômial nos nós de Ranvier imediatamente adjacentes e distais à lesão (Holtzmann e Novikoff, 1965). Três horas após pequenos brotos axonais abortivos se encontram no segmento proximal (Young, 1942), embora regeneração efetiva não ocorra antes dos cinco dias. Doze horas após a lesão inicial os axônios mostram sinais de degeneração com acúmulo paranodal de mitocôndrias (Webster, 1962; Ballin e Thomas, 1962). Há edema (Berger, 1971) e fragmentação das fibras amielínicas (Weddel e Glees, 1941), bem como aumento difuso da atividade da fosfatase ácida e da protease por todo o nervo distal (Hallpike e Adams, 1969). Vinte e quatro horas após a lesão inicial degeneração axonal distal à lesão é aparente com aumento da densidade eletrônica do axoplasma, fragmentação dos neurofilamentos, microtúbulos e retículo endoplasmático (Vial, 1958; Nathaniel e Pease, 1963; Ballin e Thomas, 1966). Muitas fibras mielinizadas mostram degeneração das bainhas de mielina (Weddel e Glees, 1941). Há aumento de ribossomas e de síntese de proteínas no citoplasma das células de Schwann adjacentes à lesão (Nathaniel e Pease, 1963; Ballin e Thomas, 1966). Entre vinte e quatro a quarenta e oito horas após a lesão inicial as células de Schwann começam a se dividir (Rexed e Fredriksson,

1956; Bradley e Asbury, 1970). No terceiro dia já há marca da hipertrofia do citoplasma das células de Schwann com fagocitose dos restos de mielina (Glimstedt e Wohlfart, 1960; O'Daly e Imaeda, 1967). Um aumento de DNA é agora mensurável bioquimicamente (Seiler e Schroeder, 1970). No período de três a nove dias ocorre o pico de divisão das células de Schwann no segmento distal do nervo (Abercrombie e Johnson, 1946; Rexed e Fredriksson, 1956; Friede e Johnstone, 1966; Bradly e Asbury, 1970). A degeneração da bainha de mielina é progressiva a partir do terceiro dia. Ela se torna segmentada em elipsóides e segmentos progressivamente menores (Webster, 1965; Ghabriel e Allt, 1979). Estes segmentos podem ser observados dentro do citoplasma das células de Schwann. A intervenção metabólica ativa das células de Schwann é necessária para a quebra da bainha de mielina (Masurovsky e Bunge, 1971). Aos cinco dias já há muitos macrófagos cheios de lipídeos dentro do nervo distal (Williams e Hall, 1971). Dezesesseis dias após a lesão inicial uma boa parte da bainha de mielina foi removida, embora restos da mesma ainda possam ser observadas dentro de macrófagos três meses após (Luse e McCaman, 1957; Nathaniel e Pease, 1963). Não ocorrendo regeneração imediata, o segmento distal passa a ser constituído pelas faixas de Bungner (colunas de células de Schwann longitudinalmente contínuas). A regeneração das fibras mielinizadas ocorre ao longo das faixas de Bungner. Não havendo reinervação, estas desaparecem (Weinberg e Spencer, 1978). Após regeneração, a maturação subsequente das fibras mielinizadas gradualmente tem lugar com retorno gradual às dimensões normais, embora as dimensões prévias jamais podem ser atingidas, mesmo que muitos axônios recuperem as suas prévias ramificações na periferia (Cragg e Thomas, 1964). A maturação é consideravelmente menor, se o contacto com as terminações periféricas não é atingido (Aitken, Scharman e Young, 1947).

#### 4. Degeneração Axonal de Outras Causas

Além da transecção mecânica a degeneração axonal pode ser causada por aplicação local de substâncias tóxicas como fenol (Schaumburg, Byck, Weller, 1970), por isquemia (Blunt, 1960) ou pelo frio (Denny-Brown, Adams e Bremer, 1945). Há também as neuropatias, em que há perda de neurônios sensoriais primários causada pelo metilmercúrio e pela doxorubicina (Cho, 1977). Muitas outras neuropatias com destruição secundária da mielina (sendo desconhecido o local da lesão nos neurônios) foram descritas.

Em alguns casos, como na Neuropatia Urêmica, podem ser observadas alterações ultraestruturais em neurônios aparentemente intactos (Dyck, Johnson, Lambert, O'Brien, 1971). Merece particular atenção a neuropatia descrita por Asbury, Gale, Cox, Baringer e Berg (1972) conhecida como Neuropatia Axonal Gigante em que se observam neurônios segmentarmente alargados que contêm neurofilamentos intimamente empacotados e que lembram algumas neuropatias tóxicas.

#### 5. Neuropatias "Dying Back" ou Axonopatia Distal

Desde os fins do século XIX neuropatologistas reconheceram que a degeneração podia ser concentrada na parte mais distal dos tratos de fibras nervosas do Sistema Nervoso Central e distante do corpo celular (como na Ataxia de Friedreich e na Esclerose Lateral Amiotrófica).

Similarmente no Sistema Nervoso Periférico, algumas degenerações foram reconhecidas como predominante nas partes mais distais (Greenfield e Carmichael, 1935) e o termo "Dying Back" tem sido classicamente utilizado para caracterizar estas neuropatias.

A neuropatia "dying back" tem sido observada na deficiência de tiamina (Swank, 1940; Denny-Brown, 1958), na intoxicação por acrilamida (Fulerton e Barnes, 1966), por triotocresilfosfato (Cavanagh, 1964) e na Porfíria Intermitente Aguda (Cavanagh e Mellick, 1965).

Spencer, Schaumburg (1974, 1976, 1978) revisaram detalhadamente este tipo de neuropatia e re-estudaram alguns aspectos experimentais da mesma, chamando a atenção para a impropriedade do termo "dying back". Ao mesmo tempo sugeriram a designação Axonopatia Distal para caracterizar esta Neuropatia.

O exame experimental das axonopatias distais ou neuropatias tipo "dying back" foi feito utilizando acrilamida, triotocresilfosfato, n-hexano e metil-n-butilcetona. Destas merece destaque a neuropatia experimental produzida por n-hexano (Schaumburg e Spencer, 1976). Nestes experimentos os autores verificaram que ratos intoxicados com n-hexano por injeções subcutâneas repetidas ou por inalação contínua desenvolveram evidências clínicas e patológicas de neuropatia periférica. Animais intoxicados pela inalação crônica desenvolveram uma neuropatia, em que se observou edema axonal gigante com acúmulos focais de neurofilamentos de 10nm, que originalmente se desenvolveram no lado proximal do último nó de Ranvier antes da arborização terminal da fibra nervosa. Em contraste ao quadro clássico associado à neuropatia "dying back", as regiões distais das fibras nervosas proximais suprindo os músculos da região que corresponde à panturrilha degeneram antes das fibras que suprem as patas.

Diversos mecanismos foram propostos para neuropatia "dying back" ou axonopatia distal. Para Cavanagh (1964) os processos sintéticos que ocorrem no pericário neuronal são comprometidos, de modo que o suprimento de material de transporte axonal é deficiente, as conseqüências sendo primeiro noticiáveis na periferia. Para Spencer e Schaumburg (1974, 1976, 1978) as substâncias tóxicas interferem com os processos metabólicos dentro dos próprios axônios, dos quais a integridade neuronal depende. O comprometimento da glicólise no nervo (Spencer, Sabri, Schaumburg, Moore e 1979) ou a interferência com coenzimas (Schoental e Cavanagh, 1977) constituem provavelmente os mecanismos pelos quais uma variedade muito grande de toxinas diferentes conduzem a um resultado final substancialmente comparável.

#### 6. Desmielinização Segmentar

Em algumas neuropatias periféricas o processo patológico inicial parece incidir primariamente sobre as células de Schwann ou sobre a bainha de mielina, induzindo, em conseqüência uma desmielinização segmentar. O processo patológico é muito variável com comprometimento de algumas células de Schwann e preservação de muitas outras. Os axônios podem durante, todo o curso do processo, ficar intactos. A desmielinização segmentar foi primeiramente reconhecida por Gombault (1880) na neuropatia induzida por chumbo. A neuropatia diftérica pode constituir-se num modelo experimental de desmielinização segmentar.

## 6a. Neuropatia Diftérica

Os mecanismos, pelos quais a toxina diftérica lesa a mielina, ainda estão claros à luz do conhecimento atual. Sabe-se, contudo, que a toxina diftérica promove uma inibição da síntese de proteínas (Collier e Pappenheimer, 1964), bem como de proteolipídeos e proteínas básicas durante a mielinização (Pleasure, Feldmann e Prockop, 1973). No entanto, há tecidos orgânicos em que o "turnover" proteico celular é muito mais ativo que nas células nervosas e, não são particularmente sensíveis à toxina diftérica. Hemorragias perivasculares ocorrem (Hochhaus, 1891; Heinlein, 1949; Waksman, Adams e Mansmann, 1957), em parte devida à asfíxia e por lesão dos vasos sanguíneos endoneurais (Bradley e Jennekens, 1971).

Estudos mais detalhados dos dados experimentais até então disponíveis permitem que mecanismos metabólicos seja admitidos com causas da neuropatia diftérica.

A toxina diftérica se fixa após uma hora no sistema nervoso periférico e a partir de então não é mais susceptível à ação da antitoxina. Nos pacientes que adquirem a doença, há um intervalo de 5 a 50 dias antes do início dos sintomas e 4 a 7 dias em situações experimentais (Cavanagh e Jacobs, 1964).

Em diferentes espécies diferentes partes do sistema nervoso são acometidas. Isto provavelmente decorre da diferente permeabilidade da barreira sangue-nervo à toxina nestas espécies. No homem e no coelho as raízes nervosas são particularmente sensíveis (Fisher e Adams, 1955; Waksman et al., 1957).

As primeiras manifestações patológicas da neuropatia diftérica são o aumento das irregularidades normais da bainha de mielina (Webster, Spiro, Waksman e Adams, 1961). Segue-se alargamento dos espaços nodais (Cavanagh e Jacobs, 1964; Morgan-Hughes, 1968), sendo as fibras finas acometidas antes das fibras grossas. Há acúmulos de lisossomas e aumento da atividade da fosfatase ácida nas células de Schwann a nível das regiões nodais nas fibras mais finas (Weller, 1965; Weller e Mellick, 1966). Verifica-se fragmentação da bainha de mielina em uma extensão variável, iniciando-se pelos espaços de Schmidt-Lantermann e na região paranodal. A maior parte da bainha de mielina fragmentada se encontra dentro do citoplasma das células de Schwann. Há pouca ou nenhuma degeneração axonal, embora se observe aumento da osmiofilado axoplasmático.

A injeção intraneural de toxina diftérica (Jacobs, Cavanagh e Mellick, 1967; Allt e Cavanagh, 1969) tornou possível a avaliação das alterações patológicas e de alguns aspectos fisiopatológicos da neuropatia diftérica experimental, bem como da duração dos estágios destas alterações.

Observa-se quebra da bainha de mielina nas fibras mais finas a partir do terceiro dia (nas fibras mais grossas a partir do quinto dia). A partir de então há extrusão das lamelas mais externas da bainha de mielina, implicando no alargamento dos nós de Ranvier. No sétimo dia há edema do citoplasma das células de Schwann que cobrem os nós de Ranvier; os macrófagos começam a infiltrar o nervo, fagocitando os restos de mielina liberados pelas células de Schwann. No décimo dia já há extenso alargamento nodal. Restos de mielina são vistos dentro dos processos das células de Schwann ao longo dos axônios. Assim, regiões axônicas desmielinizadas podem ser observadas. Algumas células de Schwann entram numa fase de aparente inibição metabólica com perda de organelas celulares (Allt, 1969). Havendo total degeneração, pode ocorrer quebra do axolema (Webster et al., 1961).

Embora algumas células de Schwann morram, a maioria mostra rápida mobilização, começando a se dividir; o pico de atividade das células de Schwann envolvidas na mobilização ocorre em torno do sétimo dia (Jacobs et al., 1967). Por volta do décimo dia há início de formação de bainha de mielina fina, não compactada (Webster et al., 1961; Webster, 1964). Na desmielinização paranodal, o crescimento mielínico provém de uma ou de ambas células de Schwann adjacentes. Na desmielinização de um interno completo, a remielinização passa a ser responsabilidade de uma ou mais células de Schwann recém-divididas.

## 6b. Síndrome de Guillain-Barré-Strohl

A alteração patológica básica da Síndrome de Guillain-Barré-Strohl (Asbury, Arnason e Adams, 1969) e de sua similar, a Neurite Alérgica Experimental (Waksman e Adams 1955, 1956) é uma Desmielinização Segmentar. Se severa, Degeneração Axonal também ocorre. A etiologia da Síndrome de Guillain-Barré-Strohl é discutível. Há uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por célula. É possível que os linfócitos infiltrantes liberem um agente citotóxico que lesa a mielina. Macrófagos então surgem no nervo periférico (um fator de inibição de macrófagos liberado pelos linfócitos talvez tomem parte neste processo) (Caspary, Currie, Walton e Field, 1971). Os macrófagos se infiltram sob a lâmina basal das células de Schwann e "descascam" a mielina (Lampert, 1969; Wisniewski, Terry, Whitaker, Cook e Dowling, 1969; Carpenter, 1972). A degeneração vesicular da mielina observada por Wisniewski et al. e por Carpenter é, talvez, um artefato pós-mortem, conforme sugerido por Prineas (1973).

## 6c. Leucodistrofia Metacromática e de Células Globóides

Entre as leucodistrofias que cursam com desmielinização segmentar, destacam-se a Leucodistrofia Metacromática e de Células Globóides. Na Leucodistrofia Metacromática (Lipidose Sulfatídea) há aumento das irregularidades normais da mielina e desmielinização segmentar; há numerosas inclusões no citoplasma das células de Schwann que se coram metacromaticamente com corantes básicos tais como azul de toluidina e cresilvioleta. O aspecto é variado à microscopia eletrônica; alguns corpos são multilaminados indistinguíveis da mielina em processo de degradação (Webster, 1962). Na Leucodistrofia Metacromática a alteração metabólica consistentemente encontrada foi a deficiência da enzima arilsulfatase A.

Desmielinização segmentar de nervos periféricos também é observada na Leucodistrofia de Célula Globóides. Nesta se observam acúmulos de depósitos cristalinos e de fosfatase ácida no citoplasma das células de Schwann, bem como infiltração de macrófagos.

## 6d. Neuropatia Hipertrófica

O aspecto característico da Neuropatia Hipertrófica foi inicialmente reconhecido por Gombault e Mallet em 1889 e posteriormente foi estritamente relacionado à Polineuropatia

tia Hereditária Progressiva da Infância por Dejerine e Sottas (1983). Hoje sabe-se que a Neuropatia Hipertrófica é relacionada a quaisquer condições, desde que haja desmielinização e remielinização repetidas (Thomas e Lascelles, 1967; Weller, 1967; Ballin e Thomas, 1968). Tem sido observada em uma grande variedade de neuropatias periféricas hereditárias e adquiridas.

Experimentalmente a Neuropatia Hipertrófica foi reproduzida em situações em que há desmielinização e remielinização repetidas (Weller e Das Gupta, 1968; Ballin e Thomas, 1969; Dyck, 1969). Há proliferação das células de Schwann que se alinham dentro da lâmina basal que circundava a célula de Schwann original (Lampert e Schorchet, 1968).

Os troncos dos nervos periféricos na Neuropatia Hipertrófica são alargados não somente em decorrência da proliferação das células de Schwann, mas também devido a extensa formação de colágeno endoneural (Webster, Schroder, Asbury e Adams, 1967), bem como ao acúmulo de material amorfo que se cora metacromaticamente.

Para Dyck, Lambert et al. o mecanismo que implicaria em Neuropatia Hipertrófica incluiria uma perda de relação entre o espessamento de mielina e o diâmetro do axônio, sendo as células de Schwann incapazes de manter mielinização adequada. Apesar da desmielinização e remielinização, estes nervos são relativamente hipomielinizados.

#### 6e. Outras Doenças das Células de Schwann

Muitas outras doenças afetam primariamente as células de Schwann, destacando-se a Hanseníase. Nesta os bacilos colonizam seletivamente as células de Schwann, ocorrendo desmielinização segmentar e, nos estágios mais avançados, há acometimento dos tecidos-suporte do nervo. Na Doença de Tangier em que se observa deficiência de lipoproteína de alta densidade, a perda de axônios mielínicos e amielínicos é precedida por acúmulos de lipídeos nas células de Schwann (Kocen, King, Thomas e Haas, 1973). Alterações no mecanismo de transporte axonal têm sido sugeridas como causa da deficiência das células de Schwann em remover os produtos de degeneração do nervo (Kocen et al., 1973; Dyck, Ellefson, Yao e Herbert, 1978).

#### 7. Doenças Primariamente Acometendo o Tecido Conectivo Neural

Em determinado número de neuropatias periféricas, a patologia básica se instala primariamente no tecido conectivo neural, havendo acometimento secundário dos nervos periféricos. Entidades como Amiloidose, Doenças Inflamatórias e Outras constituem exemplos demonstrativos neste aspecto.

Os mecanismos pelos quais se instala uma neuropatia periférica secundária a lesões do tecido conectivo neural incluem o efeito mecânico direto, alterações da barreira de permeabilidade provida pelo perineuro e pelos "vasa nervorum.. e edema endoneural com aumento da pressão intraneural. O envolvimento primário do tecido conectivo por processos infiltrativos como condições granulomatosas, certas neoplasias e depósito de material extracelular nos nervos constitui um fator muito importante no desenvolvimento de lesões dos nervos periféricos.

#### 7a. Amiloidose

A Amiloidose é uma entidade na qual fibrilas amilóide se depositam nos tecidos. Histoquimicamente a substância que se deposita nos tecidos pode ser uma Pré-Albumina, como acontece na Polineuropatia Amilóide Familiar e na Amiloidose Sistêmica Senil, ou uma Imunoglobulina de Cadeia Leve que ocorre na Amiloidose Primária e na Amiloidose Sistêmica Senil, ou uma Imunoglobulina de Cadeia Leve que ocorre na Amiloidose Primária e na Amiloidose Associada a Mielomatose, ou ainda a Proteína Amiloide A, como se observa na Amiloidose Secundária ou na Febre Mediterrânea Familiar. A Polineuropatia Amilóide Familiar se associa em 10 por cento dos casos à Amiloidose Primária (Araki, 1985). Ocorre em uma incidência muito maior em depósitos de Pré-Albumina.

A seguir, são enfatizados os principais tipos de Polineuropatia Amilóide Familiar. No tipo Andrade, o amilóide é presente em ambas adventícia e média das pequenas arteriolas e em massas livres dentro do endoneuro. As fibras nervosas podem ser comprimidas por depósitos endoneurais (Dyck e Lambert, 1969), havendo perda das fibras nervosas amielínicas e mielínicas finas, correspondendo à perda da sensibilidade térmica e dolorosa e às alterações da função autonômica. No tipo Rukavina, o amilóide é inicialmente depositado no retináculo flexor do túnel do carpo e nas paredes dos pequenos vasos sanguíneos (Mahloudji, Teasdale, Adamkiewicz, Hartmann, Lambird e Mckusick, 1969). O espessamento do retináculo flexor origina a Síndrome do Túnel do Carpo, embora neuropatia mais difusa posteriormente se desenvolva. Na Polineuropatia Amilóide do tipo Van Allen (Van Allen, Frohlich e Davis, 1969) o amilóide se deposita dentro das raízes nervosas, dos gânglios da raiz posterior, nos nervos e nos gânglios simpáticos, as paredes dos vasos sanguíneos e interstício sendo particularmente afetados. Entre outros tipos de Polineuropatia Amilóide Familiar, destaca-se o tipo Japonesa, em que valina na posição 30 da pré-albumina é substituída pela metionina (Tawara, Nakasato, Kangawa et al., 1983).

Os fatores que podem ser considerados importantes na fisiopatologia da Polineuropatia Amilóide Familiar incluem a isquemia, a distorção mecânica pelos depósitos endoneurais, a degeneração da fibra nervosa precedendo o depósito de amilóide e a infiltração dos gânglios autonômicos, havendo substituição de muitos neurônios com amilóide.

#### 7b. Doenças Inflamatórias

Entre as doenças que primariamente afetam o tecido conectivo neural, incluem-se as entidades inflamatórias como a Lepra, a Sarcoidose e a Polineurite Sensorial (Asbury, Picard e Baringer, 1972). Cumpre destacar as duas formas polares de Lepra, a Lepra Lepromatosa e a Lepra Tuberculóide com seus elementos histopatológicos característicos e as diversas formas intermediárias. Na Lepra Lepromatos ocorre baixa resistência individual, encontrando-se bacilos em todos os elementos do nervo e, inicialmente, nas células de Schwann. Inicialmente há pouca lesão nervosa, seguindo-se desmielinização e destruição axonal. Há macrófagos contendo bacilos. Segue-se fibrose. Na Lepra Tuberculóide, há alta resistência individual, sendo difícil a detecção de bacilos. Ocorre muita destruição axonal, há infiltração de células epitelióides, células gigantes e linfócitos. Os nervos podem ser espessados e comprimidos nos túneis anatómicos.

Lesões inflamatórias envolvendo inicialmente o tecido conectivo neural também incluem as decorrentes de infiltração ocasional por granuloma sarcóide e a denominada Polineurite Sensorial caracterizada clinicamente por um distúrbio doloroso distal dos nervos cutâneos com remissão parcial e patologicamente pela existência de lesões inflamatórias restritas ao perineuro com compreensão aparente das fibras nervosas e envolvimento aleatório dos fascículos.

### 7c. Outras Doenças Primariamente Afetando o Tecido Conectivo Neural

Entre outras enfermidades que cursam com envolvimento inicial do tecido conectivo neural se incluem a Acromegalia em que a proliferação do tecido conectivo perineural e endoneural pode produzir a Síndrome de Túnel do Carpo ou uma Polineuropatia mais difusa. Thomas e Walker (1965) descreveram uma Polineuropatia Associada a Cirrose Biliar e Hipercolesterolemia em que depósitos xantomatosos foram presentes nos nervos periféricos.

### 8. Neuropatias Secundárias a Doença Vascular Neuropatia Isquêmica

O termo Neuropatia Isquêmica descreve qualquer lesão do nervo periférico causada por comprometimento do suprimento sanguíneo. Nas síndromes ditas de compartimento, ambas isquemia e compressão direto podem comprometer os nervos.

Em virtude de um extenso plexo intraneural de pequenas artérias associado a um certo número de artérias nutrientes maiores, a oclusão de uma simples artéria nutriente não causará isquemia. Adams (1943) ocluiu todas as artérias macroscopicamente visíveis do nervo ciático de coelhos. Dos doze animais assim tratados, o autor só encontrou neuropatia isquêmica em apenas dois assim tratados.

As alterações patológicas mais comuns na Neuropatia Isquêmica foram a Degeneração Walleriana e a Desmielinização Paranodal. Os efeitos da Isquemia sobre a função do nervo periférico dependem do local da oclusão vascular, da causa da oclusão (compressiva e não compressiva), da disponibilidade da circulação colateral e do número de canais nutrientes. Wilbourn, Furlan, Hulley e Ruschhaupt (1983) após a oclusão aguda proximal de uma artéria maior do membro obteve mononeuropatias múltiplas com perda axonal distal neste membro.

A Neuropatia Isquêmica resultante da doença ateromatosa oclusiva arterial pode ser induzida por pobre perfusão sanguínea do nervo periférico secundária não somente à doença arterial maior, mas também a mudança secundária nos vasos sanguíneos. Entre estas mudanças, destacam-se o aumento de tecido conectivo perivascular, as inclusões osmiofílicas no citoplasma endotelial, a proliferação endotelial e a oclusão completa por fibrina. Por sua vez a hipertensão arterial coexistente e a microembolização proveniente dos ateromas proximais são responsáveis pelas alterações secundárias dos vasos sanguíneos.

Entre as doenças que produzem Neuropatia Isquêmica destacam-se o Diabetes Mellitus (Mononeuropatia Diabética) e a Angiopatia Necrotizante que se desenvolve no curso de uma variedade de enfermidades, entre as quais se destacam a Poliarterite Nodosa, a Granulomatose de Wegener e a Artrite Reumatóide.

Mesmo com degeneração dos ramos axônicos distais, a recuperação pode ocorrer via "sprouting" ou regeneração dos segmentos nervosos proximais, de vez que as estruturas de suporte dos nervos são preservadas.

## 9. Neuropatias Devidas a Causas Extra-Neurais

### 9a. Neuropatia por Compressão

Uma grande variedade de eventos, inclusive tumores, hemorragias perineurais, compressões nos túneis anatômicos, e externas pode ser causa de lesões nos nervos periféricos.

A compressão aguda localizada, se severa, poderá produzir interrupção axonal com Degeneração Walleriana abaixo do nível de lesão; se moderada, produz bloqueio temporário devido à desmielinização local com preservação axonal (Denny-Brown e Bremer, 1944).

### 9b. Neuropatias por Encarceramento

Os nervos são vulneráveis à compressão por outros tecidos nos "túneis anatômicos", tais como quando passando sob ligamentos e aponeuroses. Nos locais de exposição à pressão os nervos são normalmente espessados, demonstrando um aumento da quantidade de tecido conectivo neural. Quando compressão ocorre, há estreitamento dos nervos com palidez dos vasos sanguíneos superficiais. Thomas e Fullerton (1963) estudaram secções transversas seriadas do nervo mediano em um paciente com Síndrome do Túnel do Carpo e encontraram evidência de desmielinização a nível da compressão e, depois, Neary, Ochoa e Gilliat (1975) verificaram deslocamento da mielina ao longo dos internós, além de desmielinização e remielinização em relação ao "entrapment" dos nervos ulnar e mediano. Nos modelos experimentais também foi encontrada degeneração axonal distal e regeneração.

## 10. Lesões Traumáticas dos Nervos Periféricos

Sunderlan (1968) estudou as alterações patológicas dos nervos periféricos e analisando em termos prognósticos a classificação até então adotada desde os trabalhos de Seddon, acrescentou alguns dados que permitiram avaliar melhor o prognóstico das lesões traumáticas dos nervos periféricos. Assim, as lesões traumáticas dos nervos periféricos foram incluídas em cinco grupos:

1) Bloqueio da condução nervosa sem perda da continuidade do axônio (Neuropraxia de Seddon). É geralmente transitório;

2) Lesão do axônio com subsequente degeneração Walleriana; o tecido conectivo, inclusive membrana basal das células de Schwann permanece intacto (Axotmese de Seddon); a regeneração é geralmente efetiva, a não ser que a lesão seja muito proximal;

3) Lesão do axônio, do tecido conectivo e preservação do perineuro e da arquitetura fascicular do nervo; a regeneração é menos completa que em (2), porém ainda efetiva;

4) Lesão do axônio, do tecido conectivo e do perineuro, embora o nervo permaneça microscopicamente intacto; a regeneração é pobremente orientada e menos efetiva;

5) Secção completa do nervo. Os tipos (3), (4) e (5) são incluídos no termo Neurotmese de Seddon.

## BIBLIOGRAFIA

- ABERCROMBIE, M. & JOHNSON, M. L.: *Quantitative histology of Wallerian degeneration. I. Nuclear population in rabbit sciatic nerve.* Journal of Anatomy, 1946, 80:37.
- ADAMS, W. E.: *The blood supply of nerves. II. The aspects of occlusion of its regional sources of supply on the sciatic nerve of the rabbit.* Journal of Anatomy, 1943, 77:243.
- AITKEN, J. T., SHARMANN, M. & YOUNG, J. Z.: *Maturation of regenerating nerve fibres with various peripheral connections.* Journal of Anatomy, 1947, 81:1.
- ALLT, G.: *Repair segmental demyelination in peripheral nerves: an electron microscopic study.* Brain, 1969, 92:639.
- ALLT, G. & CAVANAGH, J. B.: *Ultrastructural changes in the region of the node of Ranvier in the rat caused by diphtheria toxin.* Brain, 1969, 92:459.
- ARAKI, S.: *Amyloidosis and amyloid polyneuropathy.* Tokyo, Seiwa Shoten Publishers, 1985.
- ASBURY, A. K., ARNASON, B. G. & ADAMS, R. D.: *The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis.* Medicine, 1969, 48:173.
- ASBURY, A. K., PICARD, E. H. & BARINGER, J. R.: *Sensory polyneuritis.* Archives of Neurology, 1972, 26:302.
- BALLIN, R. H. M. & THOMAS, P. K.: *Hypertrophic changes in diabetic neuropathy.* Acta Neuropathologica (Berlin), 1968, 11:93.
- BALLIN, R. H. M. & THOMAS, P. K.: *Electron microscopic observations on demyelination and remyelination in experimental allergic neuritis. I. Demyelination.* Journal of Neurological Sciences, 1969, 8:1.
- BALLIN, R. H. M. & THOMAS, P. K.: *Changes at the nodes of Ranvier during Wallerian degeneration: an electron microscopic study.* Acta Neuropathologica (Berlin), 1969, 14:239.
- BERGER, B.: *Étude ultrastructurale de la dégénérescence Wallérienne expérimentale d'un nerf entièrement amyélinique: le nerf olfactif. I. Modifications axonales.* Journal of Ultrastructural Research, 1971, 37:105.
- BLUNT, M. J.: *Ischemic degeneration of nerve fibers.* Archives of Neurology, 1960, 2:528.
- BRADLEY, W. G. & ASBURY, A. K.: *The duration of synthesis phase in neurilemma cells in mouse sciatic nerve during degeneration.* Experimental Neurology, 1970, 26:275.
- BRADLEY, W. G. & THOMAS, P. K.: *Pathology of peripheral nerve disease.* In Disorders of voluntary muscles, 1981, Churchill Livingstone, 4th ed.: 209-237.
- BRADLEY, W. G. & JENNEKENS, F. G. I.: *Axonal degeneration in diphtheritic neuropathy.* Journal of Neurological Sciences, 1971, 13:415.
- CARPENTER, S.: *An ultrastructural study of an acute fatal case of the Guillain-Barré Syndrome.* Journal of the Neurological Sciences, 1972, 15:125.
- CASPARY, E. A., CURRIE, S., WALTON, J. N. & FIELD, E. J.: *Lymphocyte sensitization to nervous tissues and muscle in patients with the Guillain-Barré syndrome.* Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1971, 34:179.
- CAVANAGH, J. B. & JACOBS, J. M.: *Some quantitative aspects of diphtheritic neuropathy.* British Journal of Experimental Pathology, 1964, 45:309.
- CHO, E. S.: *Toxic effects of Adriamycin on the ganglia of the peripheral nervous system. A neuropathological study.* Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1977, 36:907.
- COIMBRA, A. & ANDRADE, C.: *Familial amyloid polyneuropathy. An electron microscopic study of the peripheral nerve in five cases.* Brain, 1971, 94:199-206, 207.
- COLLIER, R. J. & PAPPENHEIMER, A. M. Jr.: *Studies on the mode of action of diphtheria toxin. I. Phosphorylated intermediates in normal and intoxicated HeLa cells.* Journal of Experimental Medicine, 1964, 120:1007.
- COLIER, R. J. & PAPPENHEIMER, A. M. Jr.: *Studies on the mode of action of diphtheria toxin. II. Effect of toxin on amino acid incorporation in cell-free systems.* Journal of Experimental Medicine, 1964, 120:1019.
- CRAGG, B. G. & THOMAS, P. K.: *The conduction velocity of regenerated peripheral nerve fibres.* Journal of Physiology, 1964, 171:164.
- DEJERINE, J. & SOTTAS, J.: *Sur le névrite interstitielle, hypertrophique et progressive de l'enfance.* Comptes rendus mensuels des séances de la Société de biologie et de ses finales, 1893, 45:63.
- DENNY-BROWN, D., ADAMS, R. D., BREMER, C. & DOHERTY, M. M.: *The pathology of injury to nerve induced by cold.* Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1945, 4:305.
- DIXON, J. S.: *Changes in the fine structure of satellite cells surrounding chromatolytic neurons.* Anatomical Record, 1969, 163:101.
- DYCK, P. J.: *Experimental hypertrophic neuropathy. Pathogenesis of onion-bulb formations produced by tourniquet applications.* Archives of Neurology, 1969, 20:490.
- DYCK, P. J. & LAMBERT, E. H.: *Dissociated sensation in amyloidosis. Compound action potential, quantitative histologic and teased fiber, and electron microscopic studies of sural nerve biopsies.* Archives of Neurology, 1969, 20:490.
- DYCK, P. J., ELLEFSON, R. D., YAO, J. K. & HERBERT, P. N.: *Adult-onset of Tangier disease: I. Morphometric and pathologic studies suggesting delayed degradation of neutral lipids after fiber degeneration.* Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1978, 37:119.
- DICY, P. J., LAMBERT, E. H., SANDERS, K. & O'BRIEN, P. C.: *Severe hypomyelination and marked abnormality of conduction in Dejerine-Sottas hypertrophic neuropathy: myelin thickness and compound action potential of sural nerve in vitro.* Proceedings of Mayo Clinic, 1971, 46:432.
- FISHER, C. M. & ADAMS, R. D.: *Diphtheritic polyneuritis: a pathological study.* Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1955, 15:243.
- FRIEDE, R. L. & JOHNSTONE, M. A.: *Responses of thymidine labeling in grey matter and nerve following sciatic transection.* Acta Neuropathologica (Berlin), 1966, 7:218.

- GHABRIEL, M. N. & ALLT, G.: *The role of Schmidt-Lantermann incisures in Wallerian degeneration. II An electron microscope study.* Acta Neuropathologica (Berlin) 1979, 48:65.
- GLIMSTEDT, G. & WOHLFART, G.: *Electron microscopic observations on Wallerian degeneration in peripheral nerves.* Acta Morphologica Neerlandico-Scandinavica, 1960, 3:135.
- GOMBAULT, A.: *Contribution à l'étude anatomique de la névrite parenchymateuse subaigue etc chronique.* Névrite segmentaire péri-axile. Archives de Neurologie (Paris), 1880, 1:177.
- GOMBAULT, A. & MALLET, J.: *Un cas du tabes ayant debuté dans l'enfance: autopsie.* Archives Médicales, 1889, 1:385.
- GUENING, C. & G. L. A.: *Métabolisme des phosphates inorganiques et organiques acidosolubles dans le nerf sciatique du rat au cours de la phase aigue de la dégénérescence Wallérienne.* Comptes rendus des séances de la Société de biologie, 1971, 165: 1479.
- HAFTEK, J. & THOMAS, P. K.: *Electron-microscope observations on the defects of localized crush injuries on the connective tissues of peripheral nerves.* Journal of Anatomy, 1968, 103:233.
- HALLPIKE, J. F. & ADAMS, C. W. N.: *Proteolysis and myelin breakdown: a review of recent histochemical and biochemical studies.* Histochemistry Journal, 1969, 1:559.
- HEINLEIN, H.: *Die Verlaufsformen der Diphtherie.* Klinische Wochenschrift, 1949, 27:721.
- HOCHHAUS, H.: *Ueber diphtherische Lahmungen.* Virchows Arch fur pathologische Anatomie und Physiologie und fur klinische Medizin, 1891, 124:226.
- HOLTZMANN, E. & NAVIKOFF, A. B.: *Lysosomes in the rat sciatic nerve following crush.* Journal of Cell Biology, 1965, 27:651.
- HYDEN, H.: *Biochemical changes in glial cells and nerve cells at varying activity.* In Biochemistry of the Central Nervous System, 1959, p. 65 (Pergamon: New York).
- JACOBS, J. M., CAVANAGH, J. B. & MELLICK, R. S.: *Intraneural injection of diphtheria toxin.* British Journal of Experimental Pathology, 1967, 48:204.
- KOCEN, R. S., KING, R. H. M., THOMAS, P. K. & HAAS, L. F.: *Nerve biopsy findings in two cases of Tangier disease.* Acta Neuropathologica (Berlin), 1973, 226:317.
- LAMPET, P.: *Mechanism of demyelination in experimental allergic neuritis.* Laboratory Investigation, 1969, 20: 127.
- LAMPERT, P. W. & SCHOCHET, S. S.: *Demyelination and remyelination in lead neuropathy.* Electron microscope studies. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1968, 27:527.
- LASEK, R.: *Axoplasmic transport in cat dorsal root ganglion cells as studied with 3H-L-leucine.* Brain Research 1968,7:360.
- LEECH, R. W.: *Changes in satellite cells of rat dorsal root ganglia during central chromatolysis.* Neurology (Minneapolis), 1967, 17:349.
- LUSE, S. A. & MCCARMAN, R. E.: *Electron microscopy and biochemistry of Wallerian degeneration in optic and tibial nerves.* American Journal of Pathology, 1957, 33:586.
- MAHLOUDJII, M., TEASDALL, R. D., ADAMKIEWICZ, J. J. et al: *The genetic amyloidosis, with particular reference to hereditary neuropathic amyloidosis, Type II (Indiana or Rukavina Type).* Medicine, 1969, 48:1.
- MASUROVSKY, E. B. & BUNGE, R. P.: *Patterns of myelin degeneration following rapid death of cells in cultures of peripheral nerve tissue.* Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1971, 30:311.
- MORGAN-HUGHES, J. A. & ENGEL, W. K.: *Structural and histochemical changes in the axons following nerve crush.* Archives of Neurology, 1968, 19:598.
- NATHANIEL, E. J. H. & PEASE, D. C.: *Degenerative changes in rat dorsal roots during Wallerian degeneration.* Ultrastructural Research, 1963, 9:511.
- NATHANIEL, E. J. H. & PEASE, D. C.: *Regenerative changes in rat dorsal roots following Wallerian degeneration.* Ultrastructural Research, 1963, 9:533.
- NEARY, D., OCHOA, J. & GILLIAT R. W.: *Sub-clinical entrapment neuropathy in man.* Journal of the Neurological Sciences, 1975, 24:283.
- D'DALY, J. A. & IMAEDA, T.: *Electron microscopic study of Wallerian degeneration in cutaneous nerves caused by mechanical injury.* Laboratory Investigation, 1967, 17:744.
- ODERFELD-NOWAK, N. & NIEMIERKO, S.: *Synthesis of nucleic acids in the Schwann cells as the early cellular response to nerve injury.* Journal of Neurochemistry, 1969, 16:235.
- OLSSON, Y.: *Blood supply to peripheral nerve and altered vascular permeability in disease.* In Peripheral Neuropathy, Eds P. J. Dyck, P. K. Thomas & E. H. Lambert (Saunders, Philadelphia), 1975.
- PANNESE, E.: *Number and structure of perisomatic satellite cells of spinal ganglia under normal conditions or during axon regeneration and neural hypertrophy.* Zeitschrift fur Zellforschung und mikroskopische Anatomie, 1964, 63:568.
- PLEASURE, D. E., FELDMANN, B. & PROCKOP, D. J.: *Diphtheria toxin inhibits the synthesis of myelin proteolipid and basic proteins by peripheral nerve in vitro.* Journal of Neurochemistry, 1973, 20:81.
- PRINEAS, J.: *Demyelination in the Guillain-Barré syndrome: an electron microscopic study.* Proceedings of the 2nd International Congress on Muscle Diseases, Perth, W. Australia (Excerpta Medica: Amsterdam), 1973.
- REXED, B. & FREDRIKSSON, T.: *The frequency of Schwann cell mitoses in degenerating nerves.* Acta Societatis Medicorum Upsaliensis, 1956, 61:199.
- SCHAUMBURG, H. H., BYCK, R. & WELLER, R. O.: *The effects of phenol on peripheral nerve.* A histological and Experimental Neurology, 1970, 29:615.
- SCHAUMBURG, H. H. & SPENCER, P. S.: *Degeneration in central and peripheral nervous system produced by pure n-hexane.* Brain, 1976, 99:193-206.
- SHOENTAL, R. & CAVANAGH, J. B.: *Mechanisms involved in the "dying back" process - an hypothesis implicating coenzymes.* Neuropathology and Applied Neurobiology, 1977, 3:145.
- SEDDON, H. J.: *Three types of nerve injury.* Brain, 1943, 66:237.
- SEILER, N. & SCHRODER, J. M.: *Beziehungen zwischen Polyaminen und Nucleinsäuren. II. Biochemische und feinstrukturelle Untersuchungen am peripheren Nerven*



- während der Wallerschen Degeneration. Brain Research, 1970, 22:81.
- SINGER, M. & SALPETER, M. M.: *The transport of 3H-L-histidine through the Schwann cell and myelin sheath into the axon, including a re-evaluation of myelin function.* Journal of Morphology, 1966, 120:281.
- SINGER, M. & SALPETER, M. M.: *Transport of tritium-labelled L-histidine through the Schwann cells and myelin sheaths into axons of peripheral nerve.* Nature, 1966, 210:1225.
- SPENCER, P. S., SABRI, M. I., SCHAUMBURG, H. H. & MOORE, C. L.: *Hypothesis: does a defect of energy metabolism in the nerve fiber underlie axonal degeneration in polyneuropathies?* Annals of Neurology, 1979, 5:501.
- SPENCER, P. S. & SCHAUMBURG, H. H.: *A review of acrylamide neurotoxicity.* Canadian Journal of Neurological Sciences, 1974, 1:143,152.
- SPENCER, P. S. & SCHAUMBURG, H. H.: *Central-peripheral distal axonopathy - the pathology of dying-back polyneuropathies.* Progress in Neuropathology, 1976, 3:253.
- SPENCER, P. S. & SCHAUMBURG, H. H.: *Pathobiology of neurotoxic axonal degeneration.* In Physiology and Pathobiology of Axons, 1978, Ed. S. G. Waxmann (Raven Press: New York).
- SUNDERLAND, S.: *Nerve and nerve injuries* (Livingstone: Edinburg), 1968.
- TAWARA, S., NAKASATO, M., KANGAWA, K. et al.: *Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (japanese type).* Biochem Biophys Res Comm, 1983, 116:880-886.
- THOMAS, P. K. & FULLERTON, P. M.: *Nerve fibre size in the carpal tunnel syndrome.* Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1963, 26:520.
- THOMAS, P. K. & LASCELLES, R. G.: *Hypertrophic neuropathy.* Quarterly Journal of Medicine, 1967, 36:223.
- THOMAS, P. K. & WALKER, J. G.: *Xanthomatous neuropathy in primary biliary cirrhosis.* Brain, 1965, 88:1079.
- TOBIMATSU, S., KOBAYASHI, T. et al.: *Nonfamilial prealbumin type amyloid polyneuropathy.* Archives of Neurology, 1986, 12:1294.
- VAN ALLEN, M. W., FROHLICH, J. A. & DAVIS, J. R.: *Inherited predisposition to generalized amyloidosis.* Clinical and Pathological study of a family with neuropathy, nephropathy and peptic ulcer. Neurology (Minneapolis), 1969, 19:10.
- VIAL, J. D.: *The early changes in the axoplasm during Wallerian degeneration.* Journal of Biophysical and Biochemical Cytology, 1958, 4:551.
- AKSMANN, B. H. & ADAMS, R. D.: *Allergic neuritis: an experimental disease of rabbits induced by injection of peripheral nervous tissue and adjuvants.* Journal of Experimental allergic neuritis in the rabbit, guinea pig and mouse. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1956, 15:293.
- WAKSMANN, B. H., ADAMS, R. D. & MANSMANN, H. C. Jr.: *Experimental study of diphtheritic polyneuritis in the rabbit and guinea pig.* Part I. Immunologic and histopathologic observations. Journal of Experimental Medicine, 1957, 105:591.
- WEBSTER, H. de F.: *Transient focal accumulation of axonal mitochondria during the early stages of Wallerian degeneration.* Journal of Cell Biology, 1962, 12:361.
- WEBSTER, H. de F.: *Schwann cell alterations in metachromatic leukodystrophy: preliminary phase and electron microscopic observations.* Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1962, 21:534.
- WEBSTER, H. de F.: *Some ultrastructural features of segmental demyelination and myelin regeneration in peripheral nerve.* In Mechanism of Neural Regeneration, Eds M. Singer & J. P. Schädé, Progress in Brain Research, 1964, 13:151-172.
- WEBSTER, H. de F.: *The relationship between Schmidt-Lanterman incisures and myelin segmentation during Wallerian degeneration.* Annals of New York Academy of Sciences, 1965, 122:29.
- WEBSTER, H. de F., SCHRODER, J. M., ASBURY, A. K. & ADAMS, R. D.: *The role of Schwann cells in the formation of "onionbulbs" found in chronic neuropathies.* Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1967, 26:276.
- WEBSTER, H. de F., SPIRO, D., WAKSMANN, B. & ADAMS, R. D.: *Phase and electron microscope studies of experimental demyelination.* II. Schwann cell changes in guinea pig sciatic nerves during experimental diphtheritic neuritis. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1961, 20:5.
- WEDDEL, G. & GLEES, P.: *The early stages in degeneration of cutaneous nerve fibres.* Journal of Anatomy, 1941, 76:75.
- WEINBERG H. J. & SPENCER, P. S.: *The fate of Schwann cells isolated from axonal contact.* Journal of Neurocytology, 1978, 7:555.
- WEISS, P. & HISCOE, H.: *Experiments on the mechanism of nerve growth.* Journal of Experimental Zoology, 1948, 107:315.
- WELLER, R. O.: *Diphtheritic neuropathy in chicken.* Journal of Pathology and Bacteriology, 1965, 89:591.
- WELLER, R. O.: *An Electron microscope study of hypertrophic neuropathy of Dejerine and Sottas.* Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1967, 31:111.
- WELLER, R. O. & DAS GUPTA, T. K.: *Experimental hypertrophic neuropathy.* An electron microscope study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1968, 31:34.
- WELLER, R. O. & MELLICK, R. S.: *Acid phosphatase and lysosomal activity in diphtheritic neuropathy and Wallerian degeneration.* British Journal of Experimental Pathology, 1966, 44:425.
- WILBOURN, A. J. FURLAN, A. J., HULLEY, W. & RUSCHHAUPT, W.: *Ischemic monomelic neuropathy.* Neurology, 1983, 4:447-451.
- WILLIAMS, P. L. & HALL, S. M.: *Prolonged in vitro observations of normal peripheral nerve fibres and their acute reactions to crush and deliberate trauma.* Journal of Anatomy (London), 1971, 108:397.
- WILLIAMS, P. L. & HALL, S. M.: *Chronic Wallerian degeneration - an in vitro and ultrastructural study.* Journal of Anatomy, 1971, 109:487.
- WISNIEWSKI, H., TERRY, R. D., WHITAKER, J. N., COOK, S. D. & DOWLING P. C.: *The Landry-Guillain-Barré syndrome.* A primary demyelinating disease. Archives of Neurology, 1969, 21:269.
- YOUNG, J. Z.: *Functional repair of nervous tissue.* Physiological Reviews, 1942, 22:318.