

Resposta da dor neuropática à imunoglobulina intravenosa na amiotrofia diabética

Response to neuropathic pain to intravenous immunoglobulin in diabetic amyotrophy

Isabela de Almeida Stella, Ana Flávia Pincerno Pouza

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil

Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

A amiotrofia diabética, também conhecida como síndrome de Bruns-Garland ou neuropatia diabética do plexo radicular lombossacral, é uma complicação rara do diabetes mellitus (aproximadamente 1% dos indivíduos diabéticos), porém, devido à elevada prevalência de diabetes mellitus tipo 2 em todo o mundo, acaba tendo um papel significativo na morbidade desses pacientes. A amiotrofia diabética tem como apresentação clínica típica o desenvolvimento de dor de início agudo em região proximal de membros inferiores, inicialmente unilateral, evoluindo com paresia e atrofia da musculatura. O diagnóstico baseia-se principalmente na suspeita clínica. A eletroneuromiografia de 04 membros demonstra um padrão mais relacionado à degeneração axonal do que à desmielinização em membros inferiores, geralmente poupando membros superiores, e o exame do líquido cefalorraquidiano pode evidenciar hiperproteinorraquia. Atualmente, não há evidência para apoiar ou contraindicar qualquer imunoterapia no tratamento desta condição. Neste relato de caso, foi realizada revisão de literatura sobre o tema, assim como relatado o caso de um paciente do sexo masculino de 58 anos com o diagnóstico, tratado com imunoglobulina humana por via intravenosa, com excelente melhora do quadro de dor neuropática, embora sem resposta na recuperação da força motora.

Descritores: Neuropatias Diabéticas; Plexo Lombossacral; Diabetes Mellitus Tipo 2; Imunoglobulinas Intravenosas.

ABSTRACT

Diabetic amyotrophy, also known as Bruns-Garland syndrome or diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy, is a rare complication of diabetes mellitus (approximately 1% of diabetic individuals), however, due to the high prevalence of type 2 diabetes throughout the world, it ends up having a significant role in morbidity of these patients. The typical clinical presentation of diabetic amyotrophy is the development of acute pain in the proximal end of the lower limbs, initially unilateral, evolving to paresis and muscle atrophy. Diagnosis is mainly based on clinical suspicion. The electroneuromyography of four limbs demonstrates a pattern more related to axonal degeneration than demyelination in the lower limbs, generally sparing upper limbs, and the cerebrospinal fluid examination may show hyperproteinorrhachia. There is currently no evidence to support or contraindicate any immunotherapy. In this case report, a review of the literature about this issue was carried out, as well as the report of the case of a 58-year-old male patient diagnosed with diabetic amyotrophy, treated with intravenous human immunoglobulin, with excellent improvement in neuropathic pain, although without response in motor strength recovery.

Keywords: Diabetic Neuropathies; Lumbosacral Plexus; Diabetes Mellitus Type 2; Immunoglobulins, Intravenous.

INTRODUÇÃO

A amiotrofia diabética (AD), também conhecida como síndrome de Bruns-Garland ou neuropatia diabética do plexo radicular lombossacral, é uma forma rara de neuropatia diabética que foi originalmente descrita em 1890 pelo neuropatologista alemão Bruns¹, e posteriormente por Garland e Tavernier em uma série de caso em 1955².

Ela é caracterizada por início agudo de dor intensa, em região proximal do quadril, nádegas e coxas, de forma assimétrica, seguida de fraqueza e atrofia dos músculos proximais das extremidades inferiores³.

Sua fisiopatologia não é completamente compreendida, mas há evidências de que resulte de um estado inflamatório imuno-mediado, possivelmente secundário a Diabetes Mellitus, levando a microvasculite com lesão nervosa isquêmica⁴.

Embora sua incidência seja considerada baixa (aproximadamente 1% entre indivíduos diabéticos)⁵, a elevada prevalência do tipo 2 em todo o mundo continua a aumentar - estima-se que 4,62 milhões de indivíduos sejam afetados pelo Diabetes Mellitus tipo 2, correspondendo a 6,28% da população mundial⁶, e não há sinais de estabilização, deste modo, a AD tem um papel significativo de morbidade destes pacientes.

OBJETIVO

Este artigo tem como objetivo explorar as características clínicas da AD, assim como a investigação diagnóstica e o manejo terapêutico, trazendo como exemplo um relato de caso com resposta positiva ao uso de imunoglobulina humana endovenosa no controle da dor neuropática.

MÉTODOS

Os dados apresentados nesta revisão foram coletados de estudos publicados no PubMed até novembro de 2023. Os termos usados para a pesquisa foram: "Síndrome de Bruns-Garland", "Amiotrofia diabética" e "Neuropatia diabética do plexo radicular lombossacral". Foi também descrito o relato de caso de um paciente que esteve internado no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO de São Paulo, em novembro de 2022 após o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 58 anos de idade, natural e procedente de Carapicuíba em São Paulo, compareceu ao serviço com queixa de dores em membros inferiores, além de dificuldade para subir escadas e levantar da cadeira, de início há 7 meses. Paciente relatou que o quadro iniciara com dor lombar súbita, de intensidade 8/10, com duração de meses, inicialmente restrita à região lombosacra, evoluindo posteriormente com concentração da dor em membro inferior direito, de características neuropáticas – formigamento, choques, além de fraqueza proximal do referido membro. Aproximadamente 30 dias após o início do quadro, o paciente notou manifestações contralaterais, também com dor e fraqueza proximal, que o fez necessitar de apoio unilateral para deambular. Também relatava perda de peso importante no período (25 kg). Apresentava histórico patológico de Hipertensão Arterial Sistêmica e de Diabetes Mellitus tipo 2 há 5 anos, sem regularidade no tratamento destas afecções.

Correspondência:

Isabela de Almeida Stella
E-mail: iisa.stella@hotmail.com
Data de submissão: 12/12/2023
Data de aceite: 04/11/2024

Trabalho realizado:

Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

Ao exame neurológico, paciente apresentava paraparesia proximal, assimétrica – grau (+) IV em membro inferior direito e grau IV em membro inferior esquerdo, associada à atrofia muscular de ambos os músculos quadríceps e ausência de reflexos tendinosos profundos em membros inferiores, além de hipoestesia tátil e dolorosa a partir de platôs pré-tibiais até pododáctilos, bilateralmente. A marcha era parética, somente possível com apoio unilateral, com o paciente apresentando dificuldade de levantar-se da posição sentada para a posição de ortotase plena, fazendo-o somente com o apoio dos dois membros superiores. O exame neurológico dos membros superiores era normal. O paciente não apresentava alterações cognitivas, de nervos cranianos ou quaisquer outras anormalidades ao exame neurológico.

Exames complementares foram realizados para investigar a hipótese de doenças autoimunes, vasculites, deficiências vitamínicas, neoplasias e infecções. Os exames e seus respectivos resultados estão dispostos a seguir (Quadros 1 e 2):

Quadro 1 - Exames Complementares – Sangue

Exames	Resultados
HbA1c	7,5%
TSH	3,06
T4 Livre	1,30
Vitamina B12	950
Vitamina D	21,7
Ácido fólico	10,8
Colesterol total	155
HDL	35
LDL	89
Triglicérides	223
VHS	16
FAN	Não reagente
Complemento C3	131
Complemento C4	37
Anca-C	Não reagente
Anca-P	Não reagente
Fator reumatoide	Não reagente
Sorologias: HIV, HTLV, Sífilis, Hepatites B e C	Não reagente
PSA total	0,49
CPK	22
Eletrforese de proteínas séricas	Normal

Fonte: Prontuário Médico, 2022.

Quadro 2 - Exames Complementares

Líquido Cefalorraquidiano (LCR)	
Células	2
Hemácias	0
Proteínas	197
Glicose	152
ADA	0,8
VDRL	Negativo
Pesquisa de células neoplásicas	Negativa

Fonte: Prontuário Médico, 2022

O paciente apresentava um valor de hemoglobina glicada (HbA1c) de 7,5% que demonstrava um descontrole glicêmico de longa evolução, hiperproteínoorraquia e uma hiperglicorraquia na amostra analisada de líquido cefalorraquidiano.

Foram realizados também exames de tomografias computadorizadas (TC) de abdomen, pelve e tórax, que não demonstraram alterações. Os exames de ressonância magnética (RM) de coluna total (cervical, torácica e lombosacra) revelaram apenas alterações osteodegenerativas crônicas compatíveis com espondilodiscoartrose de coluna, sem sinais de compressões radiculares extrínsecas, infiltrações radiculares e de conflitos radiculares. O exame de eletroneuromiografia de 04 membros (ENMG) evidenciou multirradiculoneuropatia com comprometimento de fibras sensitivas e motoras, de padrão axonal com desmielinização associada, em grau acentuado, assimétrico (predominando à esquerda) em membros inferiores, com sinais de cronicidade e presença de potenciais de desnervação em atividade recente.

A história clínica, o exame neurológico, a evidência de hiperproteínoorraquia na amostra de LCR e os achados à ENMG corroboraram a hipótese de Amiotrofia Diabética. Foi inicia-

da a prescrição de gabapentina 300 mg/comprimido por via oral, com aumento gradual de dose, até 900 mg/dia (01 comprimido via oral de 8/8 horas) para tratamento da dor neuropática. Devido à persistência dos sintomas, foi optado pela realização de imunoterapia com imunoglobulina humana intravenosa (IgIV), na dose de 400 mg/kg/dia, durante 05 dias. Ao final do tratamento, paciente relatou melhora quase completa do quadro algico, embora ainda apresenta-se com força proximal reduzida em ambos os membros inferiores.

Foi também iniciada insulinoaterapia pela via subcutânea pela equipe da Endocrinologia do HSPE-FMO após avaliação do caso via Interconsulta, tendo o paciente recebido alta hospitalar com encaminhamento para Serviço de Fisioterapia Motora, além de acompanhamento no Serviço de Endocrinologia e no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia Clínica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

A última avaliação do paciente no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia Clínica ocorreu 08 meses após a alta, tendo o paciente referido melhora importante do quadro clínico, com melhora subjetiva de 60% da força motora, já conseguindo deambular sem auxílio, sem

queixas álgicas, em uso regular de Gabapentina 900 mg/dia e com bom controle dos níveis glicêmicos (HbA1c de 5,7%).

DISCUSSÃO

A AD é uma doença subaguda e progressiva que costuma ocorrer alguns anos após o diagnóstico de Diabetes Mellitus (em média 3 anos), sendo mais comum no Diabetes Mellitus do tipo 2 e em pacientes com um curso não tão grave da doença, sem complicações microvasculares concomitantes⁷. No entanto ela também pode acontecer em pacientes com controle glicêmico ruim e/ou difícil. Não houve correlação com o uso de nenhum agente hipoglicemiante específico (medicamentos orais ou insulina)².

A idade média de apresentação da amiotrofia diabética é de 60 anos, com predileção pelo sexo masculino².

Os sintomas cardinais incluem início abrupto de dor intensa envolvendo os músculos proximais dos membros inferiores (quadril, coxa, nádega ou costas), seguido de fraqueza progressiva e atrofia em semanas. A dor é unilateral em 70% dos casos e assimétrica quando bilateral, e caracterizada, na maioria dos casos, como uma dor de forte intensidade, profunda, com ou sem parestesias. A dor inicial pode ser debilitante e durar semanas a meses, enquanto a fraqueza geralmente perdura. No geral, o envolvimento do outro membro ocorre em aproximadamente metade dos casos, normalmente dentro dos primeiros 6 meses do quadro clínico^{2-3,7}.

A perda sensorial é comum, mas não particularmente útil para fins de diagnóstico porque o exame geralmente revela perda sensorial distal simétrica, podendo corresponder à polineuropatia diabética prévia. A região afetada geralmente é arreflexa. Em até 20% dos casos há evidência de disautonomias (hi-

potensão ortostática, taquicardia, disfunção urinária e/ou sexual e constipação ou diarreia) e a perda de peso que, começando coincidentemente com o início dos sintomas, é comum e ocorre em até dois terços dos casos^{2,7}.

Sintomas torácicos e de membros superiores também foram observados como parte da AD. O envolvimento dos membros superiores ocorre em até um terço dos pacientes e pode ser na forma de mononeuropatias dos nervos ulnar e mediano ou pode afetar locais mais proximais no plexo braquial. Outros pacientes apresentam dor ou fraqueza envolvendo o tórax ou a parede abdominal, a sugerir uma radiculopatia torácica⁸.

Quase todos os pacientes melhorarão espontaneamente após atingirem um ponto mais baixo, mas a recuperação é lenta e muitas vezes incompleta, com cerca de 10% dos pacientes requerendo o uso de cadeira de rodas dois anos após o início³.

Como o diagnóstico é principalmente clínico, alguns diagnósticos diferenciais com apresentação semelhantes precisam ser excluídos. A plexopatia lombossacral neoplásica precisa sempre ser excluída e o papel da neuroimagem neste diagnóstico é de grande valia. Se presente, revela infiltração das raízes nervosas lombossacrais pelo tumor².

Outro diagnóstico diferencial importante é a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP), porém, neste caso, o quadro de dor é menos importante, a fraqueza é predominantemente simétrica, geralmente envolvendo também membros superiores e o exame de ENMG ajuda a confirmar o diagnóstico demonstrando um padrão de desmielinização primária³.

Não existe um exame único que diagnostique Amiotrofia Diabética. O diagnóstico da AD é feito com base em uma história e exame físico minucioso e os exames

complementares podem auxiliar na elucidação do quadro e na exclusão de diagnósticos alternativos.

Os achados da Ressonância Magnética (RM) que apoiam o diagnóstico de amiotrofia diabética incluem realce de raízes nervosas, plexo e nervos periféricos ⁹. No entanto, essas alterações são inespecíficas e podem ser observadas em radiculites e radiculoneuropatias inflamatórias.

A eletroneuromiografia (ENMG) revela anormalidades nas raízes lombares e sacrais, no plexo lombossacral e nos nervos periféricos dos membros inferiores. Os achados da eletroneurografia incluem queda acentuada da amplitude dos potenciais de ação motor e sensitivo e leve diminuição da velocidade da condução nervosa. A eletromiografia com agulha mostra potenciais de fibrilação, diminuição do recrutamento e potenciais de unidade motora de longa duração e alta amplitude (padrão neurogênico). Essas anormalidades são mais sugestivas de um processo de degeneração axonal do que desmielinização segmentar, e embora inicialmente os achados sejam assimétricos e mais proeminentes nos músculos proximais, é provável que o envolvimento distal e bilateral se desenvolva nos primeiros meses após o início da doença. O envolvimento radicular para espinhal é comum, o que é indicativo de envolvimento radicular concomitante, e deve sempre ser testado ¹⁰.

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com AD costuma mostrar um nível elevado de proteinorraquia, evidência de que o processo da doença estende-se até o nível da raiz nervosa ¹⁰⁻¹¹. A presença de uma pleocitose significativa é um sinal de alerta e deve levar à pesquisa minuciosa de diagnósticos diferenciais ⁷.

A biópsia do nervo não é rotineiramente exigida ou realizada na investigação e avalia-

ção de um paciente com suspeita de amiotrofia diabética ⁷.

O tratamento da Amiotrofia Diabética permanece um tanto controverso com a falta de evidências de alta qualidade provenientes de estudos clínicos bem elaborados. O tratamento sintomático normalmente inclui farmacoterapia para dor neuropática e terapias físicas e ocupacionais para fraqueza, além do adequado controle glicêmico.

Em relação à dor, sintoma cardinal na AD, o tratamento é baseado em grande parte na experiência clínica com outras formas de neuropatia diabética, sendo sugerido o uso de antidepressivos da classe dos tricíclicos (p.ex.: Amitriptilina), dos gabapentinóides (p.ex.: Gabapentina e Pregabalina) e dos inibidores de recaptção dupla de catecolaminas (por ex.: Duloxetina e Venlafaxina), podendo ser usados isoladamente ou em combinação.

Em relação aos sintomas motores, os cuidados consistem na realização de fisioterapia e terapia ocupacional, com treinamento de marcha e avaliação da necessidade de dispositivos auxiliares, como órteses, bengala e cadeira de rodas.

Dadas as evidências que apoiam uma base microvasculítica subjacente para a AD, a imunoterapia é de grande interesse, porém, os resultados de vários estudos têm sido inconsistentes e conflitantes.

Em 1995 Krendel et al. revisaram a resposta ao tratamento em 15 pacientes com AD, 12 desses pacientes receberam infusão de Imunoglobulina Humana intravenosa (IgIV) com melhora da força muscular ¹².

Pascoe et al. estudaram 44 pacientes com AD em 1997, dos 12 pacientes que receberam tratamento (com Prednisona, Imunoglobulina humana intravenosa ou Plasmaférese), 9 tiveram melhora de suas condições, mas 17 dos 29 pacientes não tratados (59%) também

eventualmente tiveram melhora, embora em um ritmo muito mais lento¹³.

Foi realizado um ensaio clínico controlado por placebo em 2006 por Dyck et al. utilizando Metilprednisolona intravenosa na AD. Foram incluídos 75 pacientes, dos quais 49 receberam corticosteroides. O desfecho primário de melhora motora não foi significativamente diferente daqueles que não receberam tratamento, no entanto, houve diferença significativa nos pacientes que receberam o tratamento no quesito dor neuropática. Porém os resultados não foram publicados na íntegra e não estão disponíveis para análise¹⁴.

Recentemente, foi publicada uma revisão sobre a eficácia de qualquer forma de imunoterapia no tratamento da amiotrofia diabética pela Cochrane em 2017, que concluiu que não há evidências de ensaios randomizados que apoiem um efeito positivo ou negativo de qualquer imunoterapia no tratamento da AD¹⁵.

Além disso, amiotrofia diabética é uma condição clínica com história natural que tende à melhora e resolução espontânea dos sintomas. Deste modo, é importante pesar os riscos e benefícios da imunoterapia, uma vez que em todas as suas modalidades existe um potencial risco de complicações.

CONCLUSÃO

Embora a amiotrofia diabética seja uma complicação rara do Diabetes Mellitus, à medida que a incidência dessa aumenta, aquela será cada vez mais frequente na prática clínica.

Deste modo, é importante que os médicos conheçam suas manifestações clínicas e o protocolo de investigação pelos exames complementares adequados para

No relato apresentando, paciente apresentou quadro inicial de dor importante em região proximal dos membros inferiores, de forma assimétrica, evoluindo com fraqueza e atrofia da região acometida, assim como envolvimento contralateral após 30 dias, história clínica compatível com AD. Apresentava o diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 sem controle adequado. Os exames complementares demonstraram hiperproteínoorraquia no LCR e a ENMG evidenciou multirradiculoneuropatia de padrão axonal com desmielinização secundária, corroborando ainda mais a hipótese de AD.

O paciente apresentava queixa algica importante, com impacto funcional e na qualidade de vida, sem resposta satisfatória inicial à introdução de Gabapentina. Realizou-se uma revisão de literatura, e embora não existissem evidências claras do papel da imunoterapia, foi optado pela realização IgIV, uma vez que a corticoterapia poderia descompensar ainda mais o diagnóstico de base do paciente (DM tipo 2) e pelo fato de a Plasmaférese ser um procedimento mais invasivo e com complicações potenciais maiores. O paciente recebeu 05 dias de IgIV, na dose de 400 mg/kg/dia, com excelente resultado do quadro doloroso, embora o mesmo grau e velocidade de melhora na força motora não tenha sido observado posteriormente.

auxiliarem no diagnóstico e tratamento dessa condição, muito por conta do seu grau potencialmente elevado de morbidade com piora concomitante da qualidade de vida.

Embora se saiba que a fisiopatologia envolvida é de natureza provavelmente microvasculítica, a indicação de imunoterapia ainda é controversa, e deve ser cuidadosamente considerada em cada caso.

REFERÊNCIAS

1. Bruns L. Ueber neuritische Lähmungen beim diabetes mellitus. Berl Klin Wochenschr. 1890;27:509-15.
2. Agarwal A, Srivastava MV, Vishnu VY. Diabetic Amyotrophy (Bruns-Garland Syndrome): a narrative review. Ann Indian Acad Neurol. 2022;25(5):841-44.
3. Glenn MD, Jabari D. Diabetic Lumbosacral Radiculoplexus Neuropathy (Diabetic Amyotrophy). Neurol Clin. 2020;38(3):553-64.
4. Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, Moulonguet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. Ann Neurol. 1994;35(5):559-69.
5. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort. Neurology. 1993;43(4):817-24.
6. Khan MA, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J Epidemiol Glob Health. 2020;10(1):107-111.
7. Albers JW, Jacobson RD, Smyth DL. Diabetic amyotrophy: from the basics to the bedside. EMJ. 2020;5(1):94-103.
8. Bastron JA, Thomas JE. Diabetic polyradiculopathy: clinical and electromyographic findings in 105 patients. Mayo Clin Proc. 1981;56(12):725-32.
9. Hlis R, Poh F, Bryarly M, Xi Y, Chhabra A. Quantitative assessment of diabetic amyotrophy using magnetic resonance neurography – a case – control analysis. Eur Radiol. 2019;29(11):5910-19.
10. Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. Muscle Nerve. 2002 ;25(4):477-91.
11. Imtiaz KE, Lekwuwa G, Kaimal N, Rai M, Nafeez M, Majeed T. Elevated cerebrospinal fluid protein in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. QJM 2011;105(11):1119-23.
12. Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC. Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. Arch Neurol. 1995;52(11):1053-61.
13. Pascoe MK, Low PA, Windebank AJ, Litchy WJ. Subacute diabetic proximal neuropathy. Mayo Clin Proc. 1997 Dec;72(12):1123-32. doi: 10.4065/72.12.1123. PMID: 9413291.
14. Dyck P, O'Brien P, Bosch EP, Grant I, Burns T, Windebank A, et al. The multicenter, Double-blind controlled trial of IV methylprednisolone in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy: S27.005. Neurology. 2006;65(5 Suppl 2):A191.
15. Chan YC, Lo YL, Chan ES. Immunotherapy for diabetic amyotrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2017;7(7):CD006521.