

NEUROPATIA MOTORA MULTIFOCAL, REVISÃO E RELATO

AUTORES

AZEVEDO, Cassio Martins

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

PICHI, Juliano Bottura

SCRIGNOLLI, Willian

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

RESUMO

Em 1985, na reunião anual da Academia Americana de Medicina Neuromuscular e Eletrodiagnóstica, Gareth Parry e Stephen Clarke apresentaram casos de 3 pacientes com neuropatia exclusiva motora comprometendo os membros superiores. Até então o diagnóstico era de doença do neurônio motor, mas não havia sintomas bulbares ou de comprometimento do neurônio motor superior. Bloqueio de condução motor é o achado característico na eletroneuromiografia, no entanto não é específico. Os mecanismos fisiopatológicos por trás do bloqueio e das disfunções do nervo não foram totalmente desvendados. O presente estudo, trata-se de um relato de caso de um paciente do sexo feminino, 29 anos, ao qual, procurou equipe de neurologia pela queixa de fraqueza em membros inferiores há 7 dias, associada à uma queda da própria altura. Com a exclusão dos diagnósticos compatíveis com o quadro clínico da paciente, e os exames apontando para o diagnóstico de NMM. Iniciou-se tratamento com a imunoglobulina humana. Após alta com melhora clínica, paciente foi instruída a realizar sessões de fisioterapia, na qual fez 1 mês denotando

PALAVRAS - CHAVE

Neuropatia motora multifocal; Diagnóstico; Sistema nervoso.

1. INTRODUÇÃO

Em 1985, na reunião anual da Academia Americana de Medicina Neuromuscular e Eletrodiagnóstica, Gareth Parry e Stephen Clarke apresentaram casos de 3 pacientes com neuropatia exclusiva motora comprometendo os membros superiores (PARRY e CLARKE, 1988). Até então o diagnóstico era de doença do neurônio motor, mas não havia sintomas bulbares ou de comprometimento do neurônio motor superior. Estudo de condução sensitiva normal, com quadro clínico-neurológico era o de uma neuropatia motora múltipla. Os déficits motores ocorriam em distribuição de nervos periféricos, não tendo o padrão topográfico de acometimento de raízes como seria esperado nas doenças do neurônio motor.

Em 1988 foi proposta a denominação de neuropatia motora multifocal (NMM) por Alan Pestronk, que está consolidada na literatura médica. Pestronk constatou a presença de anticorpos antigangliosídeos (IgM GM1) no soro dos pacientes, além de referir uma resposta favorável ao uso de ciclofosfamida.

Atualmente, a imunoglobulina humana endovenosa (IgIV) é o tratamento de escolha e a sua eficácia foi demonstrada primeiramente por Kaji (KAJI; SHIBASAKI e KIMURA, 1992) e Charles (CHARLES et al., 1992) ao reportarem 3 pacientes com melhora clínica após infusão da IgIV.

Embora possa compartilhar características clínicas semelhantes com muitas enfermidades neurológicas, a Neuropatia Motora Multifocal (NMM) têm sido progressivamente reconhecido como uma entidade distinta.

Faz parte do grupo das chamadas neuropatias imunomediadas crônicas. No entanto, persistem dúvidas principalmente sobre a fisiopatologia, a história natural, evolução e o tratamento a longo prazo da doença (GUIMARAES-COSTA; BOMBELLI e LEGER, 2013).

Grande parte dessas dúvidas perduram devido à falta de dados epidemiológicos, além de se tratar de uma doença rara e possuir apresentação clínica não habitual.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Fisiopatogenia

Bloqueio de condução motor é o achado característico na eletroneuromiografia, no entanto não é específico. Os mecanismos fisiopatológicos por trás do bloqueio e das disfunções do nervo não foram totalmente desvendados (LEGER; GUIMARAES-COSTA e IANCU FERFOGLIA, 2015).

2.1.1 Fisiologia dos axônios normais

Cada axônio normal está rodeado pela bainha de mielina, que é interrompida a distâncias regulares pelo nó de Ranvier. Todos os axônios têm início, um meio e um fim. O terminal axonal é o local onde o axônio entra em contato com outros neurônios e passa a informação em forma de impulso nervoso, fato denominado sinapse. Em um axônio mielinizado, um potencial de ação, gerado em um nó, se propaga a uma velocidade de 30-60 m/s (FRANSSEN e STRAVER, 2013).

A membrana dos axônios, o axolema em neurônios motores contém vários tipos de canais voltagem-dependentes, responsáveis pela sinapse. Os principais são os canais de Na⁺ e K⁺, que fazem a despolarização e repolarização, respectivamente.

Os impulsos se propagam pelo fato de que, em um nó ativo, os canais de Na⁺ estarão abertos e os íons de Na⁺ irão influir para dentro do axônio. Essa corrente despolariza a membrana que, por sua vez, induz mais aberturas de canais de Na⁺, seu influxo e sua despolarização. O potencial de ação induz uma corrente que retorna para o exterior e deixa o axônio com uma corrente de condução que irá ativar o próximo nó de Ranvier.

Nas fibras mielínicas a bainha de mielina é isolante, por isso só pode ser estimulada na região dos Nódulos de Ranvier, que se dá por uma condução saltatória, este é um mecanismo mais rápido do que a condução nas fibras amielínicas, em que a excitação é progressiva ao longo do axolema (LUZ e SCHOSSLER, 2002).

Quando esse nó é suficientemente despolarizado, tais canais de Na^+ se abrem e o influxo de Na^+ para dentro do axônio se transformará em corrente de ação, que gerará um potencial de ação. Qualquer interrupção no curso dessa corrente irá causar um bloqueio de condução (BC) (FRANSSEN, 2014).

2.1.2 Bloqueio de condução na NMM

O bloqueio de condução na NMM pode se expressar por vários motivos. Na diminuição das camadas de mielina, também chamada de desmielinização, os canais de Na^+ , antes presentes na mesma se dispersam no axolema, isso induz um BC em razão da redução da densidade da corrente de ação, concomitante a uma exposição de canais de K^+ , que tendem a repolarizar antes que a despolarização atinja o limiar de excitabilidade. A desmielinização na NMM foi sugerida pelo achado de uma redução marcante da velocidade de condução (VC) compatível com desmielinização em segmentos com bloqueio de condução motor (VAN ASSELDONK et al., 2003). Ainda na desmielinização é válido citar o fenômeno conhecido como bloqueio por calor (RASMINSKY, 1973). Esse fenômeno causado por uma desmielinização direta resulta da combinação de fatores desfavoráveis prejudicando a geração de impulso no nó a ser ativado, causando um BC.

Logo na NMM, o bloqueio de condução deveria ser induzido pelo calor. No entanto, isso não ocorre, os pacientes queixam-se de uma piora os sintomas motores com o frio e isto não é compatível com o efeito da desmielinização direta (SCHWARZ e EIKHOF, 1987). Como a paresia associada ao frio não pode ser explicada pela desmielinização, foi aventada a hipótese de que ela estaria relacionada a lesões inflamatórias do nervo onde axônios são despolarizados, mas capazes de conduzir impulsos a temperatura ambiente (KAJI, 2003).

Tal hipótese corroborada pelo cientista Taylor (TAYLOR et al., 2004). Com base nos seus achados de biópsia, o BC seria devido a um ataque mediado por anticorpos contra componentes do axolema no Nó de Ranvier. Dessa forma a desmielinização seria secundária e viria após o ataque imunomediado aos axônios.

Mudanças permanentes no potencial de repouso devido a um processo fisiopatológico podem prejudicar a propagação do impulso e, portanto, induzir um BC. Um estudo feito por Priori (PRIORI et al., 2005) aplicou correntes de polarização focais no local do BC em pacientes com NMM. E o resultado sugerido foi que o bloqueio era causado pela hiperpolarização focal de axônios. Em síntese, essa hiperpolarização estava alterando o potencial de repouso da membrana axonal, sendo necessária uma corrente de condução maior para gerar potencial de ação, ocorrendo o BC.

A hiperpolarização focal, seria explicada pela hipótese de que, no local da lesão com bloqueio de condução, a atividade da bomba de Na^+/K^+ está bloqueada. Este bloqueio ocorre devido a presença de edema ou de anticorpos que causam uma despolarização permanente e contínua (LOURENÇO, 2016).

2.1.3 Comprometimento seletivo de neurônios motores

O envolvimento seletivo de axônios motores não está bem compreendido ainda. É aventada a hipótese, que as propriedades biofísicas podem tornar os axônios motores mais vulneráveis a desenvolver o bloqueio de condução do que os sensitivos, quando um nervo contendo axônios motores e sensitivos é acometido pela doença (LOURENÇO, 2016).

2.2 Imunopatologia

Vários trabalhos vêm sendo publicados nos últimos anos sobre o papel dos gangliosídeos no nó de Ranvier, funcionando como potenciais antígenos-alvo nas neuropatias motoras. Os anticorpos antigangliosídeos e o papel que desempenham na patogênese da NMM, pode ser a chave para a elucidação da fisiopatologia da doença.

Os gangliosídeos são um tipo de glicoesfingolípido de membrana plasmática encontrados, principalmente, nas membranas das células nervosas. Recobrem parte da superfície celular, onde formam um padrão célula-específico, aderem à membrana por sua porção hidrofóbica - a ceramida, e pela sua parte hidrofílica - o oligossacarídeo, que está projetada para o meio extracelular, tem natureza ácida e é composta por resíduos do ácido siálico, o que lhe confere carga negativa. Os gangliosídeos constituem 5-10% do total da massa lipídica da membrana plasmática da célula nervosa e podem também serem encontrados, em menor quantidade, em outros tipos de células (VON KOSSEL, 2000).

O GM1, um tipo de gangliosídeo, é expresso em vários locais, localizando-se tanto no axolema, quanto na mielina dos nervos periféricos, sendo encontrado em maior abundância nos nós de Ranvier e na região paranodal adjacente (WILLISON e YUKI, 2002). Há uma maior concentração de GM1 em domínios ricos em colesterol da membrana plasmática. As funções desses domínios não são totalmente compreendidas, mas têm-se que promovem uma estabilização paranodal, facilitando a manutenção das junções de adesão, ao mesmo tempo que agrupa canais iônicos, funcionando como uma âncora para canais de K⁺, e consequentemente, concentrando os canais de Na⁺. Essas funções são necessárias para a propagação e manutenção da velocidade de condução do potencial de ação. A perturbação dessas funções induz a falha de condução em todas as regiões paranodais (LEGER, GUIMARARES-COSTA e IANCU FERFOGLIA, 2015).

O que até hoje se discute é se os anticorpos antigangliosídeos são auto-anticorpos primários que provocam a neuropatia ou somente biomarcadores da doença, resultantes da sequência de eventos que conduz a lesão do nervo. Um estudo feito em 2011, por Yuki, mostrou que os anticorpos IgM anti-GM1 do soro de pacientes com a NMM se ligavam ao GM1 *in vitro* e ativavam a cascata do complemento. O acúmulo de depósitos de complemento era altamente relacionado com o título de anticorpo anti-GM1. Com a infusão de IgIV, houve a redução da deposição dos componentes do complemento de forma dose-dependente. Foi postulado então que a lesão induzida por IgM, era complemento-mediada e ocorria nos nós de Ranvier em nervos periféricos, gerando BC e a fraqueza muscular (YUKI et al., 2011).

A presença de anticorpos anti-GM1 tem sido documentada nas primeiras descrições de NMM, mas a sua prevalência não é semelhante nas diversas séries (Nobile-Orazio, 2001). A clínica característica de pacientes com e sem anticorpos anti-GM1 não difere, e a resposta ao tratamento é semelhante nos dois grupos (Leger et al., 2008). Achados de outros complexos antigangliosídeos, que podem aumentar ou reduzir a ligação ao GM1 também pode fornecer uma explicação para essa variação (NOBILE-ORAZIO, GIANNOTTA e BRIANI, 2010).

2.3 Clínica

A NMM é caracterizada pelo comprometimento assimétrico da força muscular, com predomínio distal, topografia reservada a territórios inervados por nervos periféricos individuais. O exame sensitivo em geral não demonstra anormalidades. A fraqueza mais frequente começa nos músculos do antebraço ou da mão, mas os primeiros sintomas podem também se apresentar distalmente nos membros inferiores em minoria. Os nervos mais afetados são os ulnares, medianos, radiais e tibiais. Os músculos apresentam variados padrões de fraqueza. Isso reflete o padrão de irregularidade de comprometimento do nervo (LOURENÇO, 2016).

Atualmente os critérios da European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS), são os mais adotados na busca diagnóstica. Critérios clínicos:

Tabela 1 - Critérios para diagnóstico clínico.

Critérios principais (ambos necessitam estar presentes)

1. Evolução latente progressiva ou escalonada progressiva, fraqueza focal, assimétrica, ou seja, envolvimento de dois nervos com duração maior que um mês. Se os sintomas ou sinais estão presentes somente na distribuição de um nervo, somente um possível diagnóstico pode ser feito.
 2. Ausência de anormalidade sensitiva objetiva, exceto por anormalidades vibratórias mínimas nos membros inferiores.
-

Critérios clínicos de suporte

3. Envolvimento predominante nos membros superiores.
 4. Redução ou ausência do reflexo no membro acometido.
 5. Ausência de envolvimento de nervo craniano.
 6. Presença de câibras ou fasciculações no membro acometido.
 7. Resposta em termos de incapacidade ou fraqueza muscular a tratamento imunomodulatório.
-

Critérios de exclusão

8. Sinais de envolvimento do neurônio motor superior
 9. Envolvimento de musculatura bulbar.
 10. Acometimento sensitivo mais acentuado que anormalidades vibratórias mínimas nos membros inferiores.
 11. Fraqueza difusa simétrica no início do quadro.
-

Fonte: Critérios Diagnósticos Clínicos (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision, 2010).

2.4 Características laboratoriais

Os exames de sangue e urina são realizados rotineiramente durante a busca pelo diagnóstico da neuropatia multifocal motora, que podem se apresentar normais, ou com níveis elevados de CPK em até dois terços dos pacientes (NOBILE-ORAZIO, 2001).

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) também pode ser feita, porém devido a sua invasividade e resultados não muito relevantes, opta-se pela eletroforese de proteínas séricas. Em alguns casos, uma proteína IgM pode ser detectada (VLAM et al, 2012).

Os anticorpos IgM anti-GM1 são encontrados em aproximadamente 60% dos pacientes com NMM. A ausência desse anticorpo não é considerado critério de exclusão. E seu achado não é suficiente para o diagnóstico. A dosagem torna-se útil em pacientes com apresentação atípica da doença. Em tais casos, um título significativamente elevado de anticorpos anti-GM1 oferece evidência adicional para diagnóstico de NMM (MULEY e PARRY, 2012).

2.5 Características eletrofisiológicas

Os eletrodos posicionados sobre o músculo captam um potencial elétrico denominado potencial de ação muscular composto (PAMC). No exame eletrofisiológico, o BC é detectável principalmente pela análise do PAMC.

Em síntese, o valor do PAMC, é o valor que representa a soma de todos os potenciais de ação nas fibras musculares e, como discutido anteriormente uma anomalia do potencial de ação pode resultar em bloqueio de condução.

Tabela 2 - Critérios eletroneuromiográficos de BC motor definido e provável.

1. Bloqueio de condução motor definido: redução da área do potencial de ação muscular composto (PAMC) proximal em relação ao distal de pelo menos 50%, independente do comprimento do segmento nervoso estudado (mediano, ulnar e fibular). A amplitude do pico negativo do PAMC no segmento distal estimulado necessita ter no mínimo mais de 20% do limite inferior do normal e mais de 1 mV, e o aumento da duração do PAMC do segmento proximal em relação ao distal estimulado deve ser $\leq 30\%$.
2. Bloqueio de condução motor provável: redução da área do PAMC proximal em relação ao distal de pelo menos 30% no estudo de condução do membro superior (por exemplo, segmento de punho-cotovelo ou cotovelo-axila) com o aumento da duração do PAMC do segmento proximal em relação ao distal $\leq 30\%$ ou com uma redução da área do PAMC proximal em relação ao distal de pelo menos 50% (mesmo critério que o bloqueio de condução motor definido) associada ao aumento da duração do segmento proximal em relação ao distal $> 30\%$.
3. Condução sensitiva normal nos segmentos estudados nos membros superiores que apresentaram bloqueio de condução (ver critérios de exclusão).

Fonte: Critérios Diagnósticos Clínicos (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision, 2010).

Ainda no exame eletrofisiológico, outras alterações evidenciando desmielinização focal podem ser vistas. São elas o prolongamento das latências motoras distais, das ondas F ou sua ausência.

2.6 Características diagnósticas

A NMM atualmente pode ser classificada como uma nodopatia crônica autoimune, com envolvimento predominantemente distal nos membros superiores, persistência de bloqueio de condução motor, presença de autoanticorpos IgM contra o gangliosídeo GM1 em cerca de 50% dos pacientes e resposta à imunoglobulina endovenosa em até 90% dos pacientes.

Em relação aos testes diagnósticos, a fim de manter uma boa prática clínica, sugere-se que o estudo eletroneuromiográfico devam ser considerados em todos os pacientes. A testagem do anticorpo antigangliosídeo GM1, ressonância magnética do plexo braquial e exame de liquor devem ser considerados em pacientes selecionados. Por fim, investigações de doenças concomitantes ou exclusão de outras causas possíveis devem ser consideradas, sendo a escolha de cada exame complementar dependente das circunstâncias individuais.

Para um diagnóstico técnico, seguindo os critérios da EFNS/PNS têm-se a tabela diagnóstica:

Tabela 3 - Parâmetros para diagnóstico técnico.

NMM definido
• Critérios clínicos 1, 2, 8, 9, 10 e 11 (Tabela 1) e critérios eletrofisiológicos 1 e 3 em um nervo (Tabela 2).
NMM provável
• Critérios clínicos 1, 2, 8, 9, 10 e 11 e critérios eletrofisiológicos 2 e 3 em dois nervos.
• Critérios clínicos 1, 2, 8, 9, 10 e 11, critérios eletrofisiológicos 2 e 3 em um nervo e ao menos dois critérios clínicos de suporte.
NMM possível
• Critérios clínicos 1, 2, 8, 9, 10 e 11, estudo de condução sensitiva normal e critério clínico de suporte 4.
• Critério clínico 1 com sinais clínicos presentes em apenas um nervo, critérios clínicos 2, 8, 9, 10 e 11 e critérios eletrofisiológicos 1 ou 2 e 3 em um nervo.

Fonte: Critérios Diagnósticos Clínicos (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision, 2010).

2.7 Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da NMM é relativamente restrito. A clínica dos pacientes podem variar e por isso torna-se importante a exclusão de outras doenças.

A fraqueza muscular assimétrica em grupos musculares distais é encontrada em outras neuropatias periféricas, sendo compatível com as fases iniciais da doença do neurônio motor, a ausência de comprometimento bulbar já conta a favor da NMM.

Faz-se necessário a busca e exclusão da Esclerose Lateral Amiotrófica, principalmente quando a fraqueza muscular e tremores ocorrem em concomitância com reflexos vivos no membro afetado. A progressão lenta e a ausência de fraqueza dos músculos respiratórios são de ajuda na distinção entre a ELA e a NMM (VLAM et al, 2012).

Na presença de bloqueio de condução, o grupo das polirradiculoneuropatias deve ser investigado, pacientes com polirradiculoneuropatia inflamatória crônica desmielinizante por exemplo, apresentam fraqueza distal e proximal simétrica com déficit sensitivo nos membros inferiores e superiores. No entanto, em apresentações atípicas da doença, ela pode se manifestar com sinais predominantemente motores, com sintomas sensitivos assimétricos e multifocais, recebendo o nome de Síndrome de Lewis- Sumner (LOURENÇO, 2016).

Se tratando da Síndrome de Lewis-Sumner, a diferenciação com a NMM é imprescindível. A terapêutica para as duas são diferentes. Os pacientes com SLS podem responder ao tratamento com corticoesteroides e plasmaférese. Tais alternativas podem agravar a fraqueza muscular em pacientes com NMM (NOBILE-ORAZIO, CAPPELLARI e PRIORI, 2005).

No Brasil, a exclusão da Síndrome de Guillain-Barré é importante, uma vez que infecções por Zika vírus podem cursar para esta manifestação.

3. RELATO DE CASO

Paciente C.C., sexo feminino, 29 anos, procurou equipe de neurologia pela queixa de fraqueza em membros inferiores há 7 dias, associada à uma queda da própria altura.

Vinha em recuperação de dengue, e começou a perder as forças, a princípio de evolução inocente. Passados 4 dias as forças continuaram diminuindo, relatando queda da própria altura, na qual precisou de ajuda para se levantar.

Não fuma, não faz uso de drogas ilícitas, apenas bebe socialmente. Sem comorbidades e sem histórico familiar compatível. Exame físico denotando fraqueza em membros inferiores, com hiporreflexia de aquileu esquerdo, força muscular grau 3 nos pés.

Aventada a hipótese de uma Neuropatia periférica, devido fraqueza muscular assimétrica em grupos musculares distais. Sendo necessária a investigação de doenças pertencentes a esse grupo, tais como a esclerose lateral amiotrófica, a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica e a própria neuropatia motora multifocal.

Nesse caso a exclusão da síndrome de Guillain-Barré é importante, devido casos de zika vírus cursarem com esta manifestação e a paciente possuir histórico de síndrome febril recente. Por se tratar de dengue, Guillan-Barré já foi descartada.

Conduta solicitante de eletroneuromiografia e retorno urgente para o dia seguinte com resultado do exame. No retorno, eletroneuromiografia com laudo de uma polineuropatia motora. Mostrando desmielinização e bloqueio de condução. Solicitada internação para elucidação diagnóstica e suporte. Realizada ressonância magnética de coluna, punção líquórica e exames de rotina.

Ressonância de coluna sem alterações, afastando causas anatômicas e corroborando para o diagnóstico de uma neuropatia periférica. Líquor límpido e incolor. Culturas negativas. Exame citomorfológico denotando discreta presença de hemácias, sem demais alterações. Bioquímica líquórica com hiperproteínorraquia importante,

1,5x do valor limítrofe superior, sem outras alterações.

Perfil hidroeletrólítico sem alterações. Hemograma, creatinina e glicemia também sem alterações. Nesse caso pelo acometimento ser intrínseco a membros inferiores e de rápida evolução, diagnósticos que acometem musculatura diafragmática como a ELA já foram excluídos. A diferenciação pela síndrome de Lewis-Sumner, uma variante das PIDC também é importante, uma vez que possuem apresentação clínica semelhante, no entanto tratamentos diferentes.

Com a eletroneuromiografia apresentando desmielinização e bloqueio de condução é necessária a distinção entre NMM e a PIDC, que é feita com análise líquórica, sendo que na NMM o líquido apresenta-se com hiperproteínoorraquia na grande maioria dos pacientes, sendo um fator corroborante para a confirmação diagnóstica.

Com a exclusão dos diagnósticos compatíveis com o quadro clínico da paciente, e os exames apontando para o diagnóstico de NMM. Iniciou-se tratamento com a imunoglobulina humana.

Com a paciente extremamente sintomática, sem conseguir mexer os dedos dos pés, iniciado tratamento com a imunoglobulina. Durante a internação que durou 3 dias, os sintomas pararam de progredir e a paciente já relatava melhora. O parâmetro de melhora utilizado foi a volta dos movimentos, e aos poucos, já conseguia movimentar os dedos dos pés, ficar em pé por mais tempo e se levantar do vaso sanitário sem se apoiar.

Após alta com melhora clínica, paciente foi instruída a realizar sessões de fisioterapia, na qual fez 1 mês denotando melhora gratificante. Atualmente, com 10 meses do tratamento a paciente segue assintomática, sem restrições quanto a sua rotina.

4. CONCLUSÃO

A neuropatia motora multifocal é uma doença rara, de diagnóstico difícil e apresentação clínica não habitual. Diante de sua baixa incidência, há poucos estudos disponíveis sobre a doença, dificultando ainda mais o diagnóstico em casos suspeitos. Em frente as restrições geradas pela doença e dos obstáculos enfrentados para um diagnóstico efetivo novos estudos têm o potencial de trazer luz e compreensão dessa enfermidade, quiçá até mesmo ampliando o leque de possibilidades terapêuticas existentes.

5. REFERÊNCIAS

CHARLES, N. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. In: (Ed.). **Lancet. England**, v.340, 1992. P.182 ISBN 0140-6736 (Linking).

FRANSSEN, H. The node of Ranvier in multifocal motor neuropathy. **J Clin Immunol**, v. 34 Suppl 1, p. S105-11, Jul 2014. ISSN 0271-9142. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-014-0023-6>.

FRANSSEN, H.; STRAVER, D. C. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-part I: neuroscience. **Muscle Nerve**, v. 48, n. 6, p.851-64, Dec 2013. ISSN 0148-639X. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24070>.

GUIMARAES-COSTA, R.; BOMBELLI, F.; LEGER, J. M. Multifocal motor neuropathy. **Curr Opin Neurol**, v.26, n.5, p. 503-9, Oct 2013. ISSN 1350-7540. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0B013E328364caca>.

Joint Task Force of the E, the PNS. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society guideline of management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of

Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society- first revision. **J Peripher Nerv Syst.** 2010;15(4):295-311.

KAJI R. Physiology of conduction block in multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies. **Muscle Nerve**, v.27, n. 3, p. 285-96, Mar 2003. ISSN 0148-639X. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.10273>.

KAJI, R.; SHIBASAKI, H.; KIMURA, J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. **Neurology**, v.42, n.3 Pt 1, p.506-9, Mar 1992. ISSN 0028-3878. Disponível em: <http://dx.doi.org/> >.

LEGER, J. M. et al. Intravenous immunoglobulin as short and long term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IgIV and of its predictive criteria in 40 patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 79, n. 1, p. 93-6, Jan 2008. ISSN 0022-3050. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.121756>>.

LEGER, J. M.; GUIMARAES-COSTA, R.; IANCU FERFOGLIA, R. The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. **Ther Adv Neurol Disord**, v.8, n.3, p. 109-22, May 2015. ISSN 1756-2856. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1756285615575269>.

LOURENÇO, PAULA MARQUES. **Aspectos clínico-neurológicos da neuropatia motora multifocal**. P. 14-5, 2016.

MULEY, S. A.; PARRY, G. J. Multifocal motor neuropathy. **J Clin Neurosci**, v. 19, n. 9, p. 1201-9, Sep 2012. ISSN 0967-5868. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2012.02.011> > .

NOBILE-ORAZIO, E. Multifocal motor neuropathy. **J Neuroimmunol**, v. 115, n. 1-2, p. 4-18, Apr 2001. ISSN 0165-5728. Disponível em: <http://dx.doi.org/> >.

NOBILE-ORAZIO, E.; CAPPELLARI, A.; PRIORI, A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. **Muscle Nerve**, v. 31, n. 6, p. 663-80, Jun 2005. ISSN 0148-639X. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.20296>.

NOBILE-ORAZIO, E.; GIANNOTTA, C.; BRIANI, C. Anti-ganglioside complex IgM antibodies in multifocal motor neuropathy and chronic immune-mediated neuropathies. **J Neuroimmunol**, v. 219, n.1-2, p. 119-22, Feb 26 2010. ISSN 0165-5728. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.11.012>>.

PARRY, G. J.; CLARKE, S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. **Muscle Nerve**, v. 11,n.2, p. 103-7, Feb 1988. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.880110203>.

PESTRONK, A. et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. **Ann Neurol**, v. 24, n.1, p. 73-8, Jul 1988. ISSN 0364-5134. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410240113>.

PRIORI, A. et al. Pathophysiological heterogeneity of conduction blocks in multifocal motor neuropathy. **Brain**, v. 128, n. Pt 7, p. 1642-8, Jul 2005. ISSN 006-8950. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002>>.

RASMINSKY, M. The effects of temperature on conduction in demyelinated single nerve fibers. **Arch Neurol**, v. 28, n. 5, p. 287-92, May 1973. ISSN 0003-9942. Disponível em: <http://dx.doi.org/>.

SCHWARZ, J. R.; EIKHOF, G. Na currents and action potentials in rat myelinated nerve fibres at 20 and 37 degrees

C. **Pflugers Arch**, v. 409, n. 6, p. 569-77, Aug 1987. ISSN 0031-6768. Disponível em: <http://dx.doi.org/>.

SÔNIA, C.; DEILA, R. CADERNO DIDÁTICO III, UFSM. **Tecidos Nervosos**. Disponível em: <https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/678/2019/07/caderno3.pdf>.

TAYLOR, B. V. et al. Multifocal motor neuropathy: pathologic alterations at the site of conduction block. **J Neuropathol Exp Neurol**, v.63, n. 2, p. 129-37, Feb 2004. ISSN 0022-3069. Disponível em: <http://dx.doi.org/>.

VAN ASSELDONK, J. T. et al. Demyelination and axonal loss in multifocal motor neuropathy: distribution and relation to weakness. **Brain**, v.126, n. Pt 1, p. 186-98, Jan 2003. ISSN 0006-8950. Disponível em: <http://dx.doi.org/>.

VLAM, L. et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. **Nat Ver Neurol**, v. 8, n. 1, p. 48-58, Jan 2012. ISSN 1759-4758. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2011.175>.

VON KOSSEL K. GANGLIOSIDEOS – **Estudo de colágeno e da resposta inflamatória no processo cicatricial**. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-86502000000500005>.

WILLISON, H. J.; YUKI, N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. **Brain**, v. 125, n. Pt 12, p. 2591-625, Dec 2002. ISSN 0006-8950. Disponível em: <http://x.doi.org/>.

YUKI, N. et al. IVIG blocks complement deposition mediated by anti-GM1 antibodies in multifocal motor neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 82, n. 1, p. 87-91, Jan 2011. ISSN 0022-3050. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2010.205856>.