

Alteraciones microscópicas y ultramicroscópicas del nervio periférico en los síndromes isquémicos crónicos

F. J. CERDÁN, MIGUEL A. RUIZ DE LEÓN SAN JUAN, A. GARRIDO SANTO y H. GARRIDO GARCIA

Departamento de Cirugía. Hospital Clínico San Carlos. Facultad de Medicina. Madrid (España)

Desde que Joffroy (24), en 1889, y Dutil (16), en 1893, aplicasen la denominación de «Neuritis Isquémica» a las anomalías nerviosas derivadas de enfermedades vasculares periféricas, dicho problema va a suscitar un verdadero interés e inquietud.

Sorprende, sin embargo, que, así como son abundantes los trabajos que estudian las consecuencias anatomo-patológicas tras la isquemia aguda o las alteraciones electromiográficas en diferentes situaciones de falta de riego sanguíneo, van a ser escasos los que hagan mención a la acción de la isquemia crónica sobre los troncos nerviosos bajo el punto de vista microscópico y ultraestructural. Es por ello por lo que decidimos analizar este aspecto de la patología vascular.

Material y método

Hemos estudiado seis enfermos que padecían un síndrome isquémico crónico por arterioesclerosis, en los que previamente se había descartado clínica y analíticamente la existencia de diabetes, alcoholismo, uremia, síndrome carencial y otras causas de neuropatía periférica. Todos se encontraban en un estadio IV, según la clasificación de Fontaine-Ratschow, cuyas lesiones tróficas obligaban a la amputación a nivel de muslo.

Los seis eran varones. Sus edades oscilaban entre 41 y 68 años, con una media de 58. El período medio de claudicación era de dieciocho meses y el de presentación de lesiones tróficas oscilaba entre cuatro meses y veinticinco días, con una media de dos meses y diez días.

Dado el estadio de lesiones tróficas en que se hallaban, no se pudo establecer ninguna valoración de la afectación eléctrica del servicio.

Una vez anestesiado el enfermo se aisló el N. Sural mediante incisión retrómaleolar externa, extirmando un segmento de 4-5 cm para su estudio, efectuándose todas las maniobras de disección con la máxima delicadeza, dada la susceptibilidad del nervio periférico no fijado, pretendiéndose de esta forma evitar todo artefacto que influyese en nuestros resultados.

El método de inclusión se realizó según técnica de Pease (33):

1. Fijación en glutaraldehído al 4,5 % en tampón de Millonig durante dos horas en nevera.
2. Lavado durante una noche en frío en tampón.
3. Tinción con tetróxido de osmio al 2 % en tampón, durante una hora y media, en frío.
4. Lavado en tampón.
5. Deshidratación en acetonas de graduación creciente, hasta acetona al 70 %.
6. Contraste con acetato de uranio al 2 % en acetona al 70 %.

7. Completar la deshidratación hasta acetona pura. 8. Aclaramiento en óxido de propileno. 9. Inclusión en araldita.

La preparación para microscopía óptica se efectuó según técnica de Holländer y Vaaland (1968):

1. Cortes semifinos de 2-3 micras de espesor en sentido longitudinal y transversal. 2. Coloración con parafenilendiamina al 1% en metanol-isopropanol a partes iguales. 3. Montaje en araldita.

En los cortes transversales se midió el grosor de las fibras mielínicas y se realizaron histogramas de distribución porcentual de las mismas según su diámetro, siendo comparadas con el establecido como normal igualmente en nervio sural por Weller (38).

La densidad de fibras mielínicas por unidad de superficie en nuestro laboratorio es de 10.000 a 15.000 por mm².

Para microscopía electrónica se utilizó el método siguiente:

1. Cortes ultrafinos con ultramicrotomo en sentido longitudinal y transversal. 2. Contraste con citrato de plomo. 3. Observación al microscopio electrónico.

Resultados

En todos, excepto en el nervio n.º 3 existe disminución del número de fibras, oscilando entre 7226 y 9704 por mm². En los histogramas efectuados se aprecia una disposición bimodal de la curva, como acontece en condiciones normales, pero con picos de mayor frecuencia entre 1-2 micras y 6-7 micras, lo que indica una pérdida marcada de fibra de grueso calibre (tabla I).

TABLA I

DOPPLER

	I.P.D.	I.T.P.D.	I.P.I.	I.T.P.I.	Miembro operado	Resultado	
1.	pre	0,66	0,80	0,72	0,66	derecho	bien
	pos	0,41	0,55	0,63	0,58		
2.	pre	0,12	0,28	amputado		derecho	bien
3.	pre	0,06	0,87	1,06	1,25	derecho	bien
	pos	0,85	1,33	1,33	1,33		
4.	pre	0,68	0,56	0,34	0	izquierdo	amputación
	pos	0,66	0,68				
5.	pre	0	0,46	0,85	0,85	derecho	bien
	pos	0,76	0,88	1,28	1,28		
6.	pre	0,74	0,66	0	0,42	izquierdo	bien
	pos			0,54	0,63	by-pass previo	
7.	pre	0,20	0	1,25	0,25	derecho	bien
	pos	0,85	0,97	1	0,97		

I.P.D.: índice de Doppler de arteria pedia derecha.

I.P.I.: índice de Doppler de arteria pedia izquierda.

I.T.P.I.: índice de Doppler de arteria tibial posterior izquierda.

I.T.P.D.: índice de Doppler de arteria Tibial posterior derecha.

pre: índices de Doppler preoperatorios.

pos: índice de Doppler postoperatorios.

En cortes procedentes del criostato no se observan en general alteraciones vasculares llamativas. En efecto, los casos 2 y 5 pueden considerarse como absolutamente normales. En el 1, 3 y 4 se observan algunas arteriolas con reforzamiento de la muscular y discreto engrosamiento de la íntima (fig. 1A). De forma aislada se aprecian algunos infiltrados linfoplasmacitarios perivasculares, mostrando algunos de los vasos incluidos en ellos esclerosis en su pared (fig. 1B). Sólo en el caso n.º 6 se pone de manifiesto la presencia de arteriolas de pequeño calibre con marcado engrosamiento e hialinización de su pared (fig. 1C).

Microscopía electrónica

En todos los casos, excepto en el n.º 6, se observan figuras mielinoides y restos lipídicos (fig. 2) en el citoplasma de algunas células de Schwann relacionadas con fibras mielinicas.

En las fibras amielínicas se aprecian apilamientos de prolongaciones de células de Schwann muy frecuentes y llamativas (fig. 3). Estos apilamientos a veces están relacionados con axones hinchados y en vías de degeneración (fig. 4).

Algunos axones que por su calibre deberían tener envuelta mielinica carecen de ella, aunque este fenómeno se presenta en menor proporción.

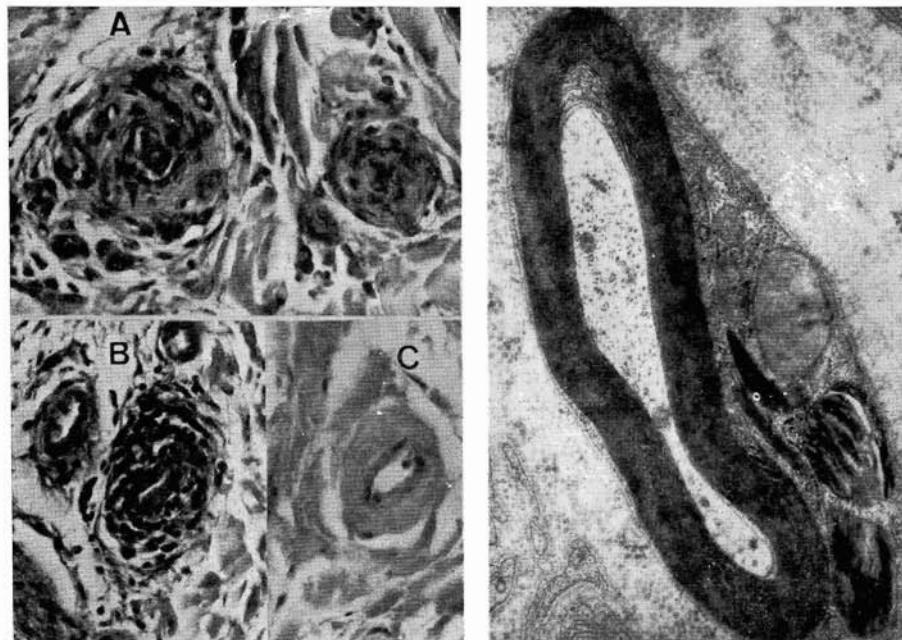


Fig. 1. A) Arteriolas epineuriales con reforzamiento de la muscular. B) Perivasculitis linfocitaria en arteriola epineural. C) Esclerosis en vaso de pequeño calibre con sustitución total de todos los elementos de su pared por tejido conjuntivo. (Hematoxilina y Eosina.)

Fig. 2. Restos lipídicos intracitoplasmáticos en la célula de Schwann de una fibra mielinica. (Microscopía electrónica.)

Con relación al conectivo endoneurial, sólo en el caso n.º 4 se encuentra ligeramente aumentado.

No se evidencia ningún otro tipo de alteración.

Discusión

Aunque diversos autores van a ocuparse de la acción de la isquemia sobre los nervios periféricos, fundamentalmente durante las primeras décadas de nuestro siglo (5, 6, 9, 10, 18, 28), va a ser **Adams** (4) quien, en 1942, siente las bases de una manera crítica y definitiva para el estudio de este aspecto de la patología neurológica, dirigiéndose las investigaciones en diferentes sentidos para valorar las alteraciones morfológicas y funcionales derivadas del déficit de riego sanguíneo, efectuándose la mayor parte de ellas bajo condiciones de isquemia aguda (1, 2, 3, 7, 8, 11, 15, 20, 21, 35).

Con relación a la isquemia crónica, si bien se ha valorado la afectación neurológica mediante datos clínicos (17, 22, 23, 32) y electrofisiológicos (12, 13, 26, 29, 30, 31, 36), resulta sorprendente la escasez de trabajos referidos a las alteraciones morfológicas del nervio, habiendo sido dichos estudios, como afirma **Krücke** (25), escasos y monótonamente incompletos.

En nuestro trabajo destaca la existencia en todos, excepto en un caso, de disminución de fibras mielínicas, lo que pone de manifiesto, según **Weller** (38), la severa afectación.

La distribución porcentual con relación al diámetro, si bien presenta una dis-

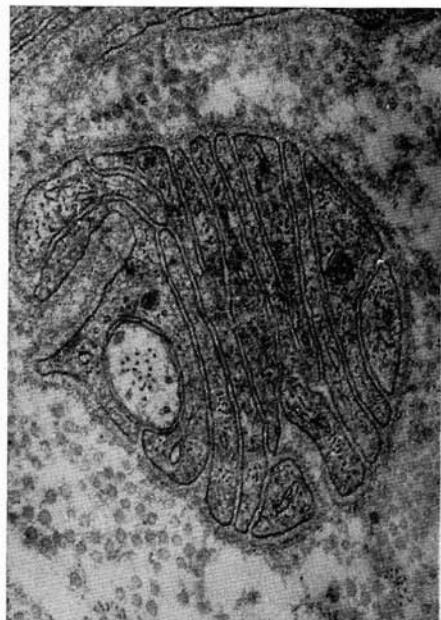


Fig. 3. Apilamiento de prolongaciones de células de Schwann relacionadas con un axón amielínico. (Microscopía electrónica.)



Fig. 4. Imagen electromicroscópica similar a la previa pero que muestra un axón amielínico con intensa tumefacción.

posición bimodal, ambos picos se encuentran desviados a la izquierda en lugar de existir en 5 y 13 micras, signo evidente de pérdida marcada de fibras de grueso calibre, lo cual estaría en relación con episodios recurrentes de degeneración axonal (37). En el mismo sentido insiste **Gairns** (19) tras la valoración de la densidad y distribución de las fibras mielinicas en nervios de miembros amputados por arterioesclerosis.

Datos que apoyan la existencia de desmielinización segmentaria y remielinización son también objetivables, como la carencia de envoltura mielinica en axones que por su diámetro deberían tenerla, presencia de figuras mielinoides y acúmulo de restos lipídicos, células de Schwann hipertróficas alrededor de axones no mielinizados, etc., no siendo dichas alteraciones llamativas ni numerosas, en contraposición a los hallazgos de **Priestley** (34) y **Eames** (17). Por su parte, **Cocero** (13) encuentra neuropatía periférica importante incluso en enfermos con afectación vascular menos severa.

De la misma manera ocurre con relación al conectivo endoneurial, mucho menos abundante en nuestros casos.

En cuanto a las alteraciones vasculares, nuestros resultados van a diferir igualmente de la mayor parte de los publicados. Así, mientras **Priestley** aprecia evidentes cambios arterioescleróticos que oscilan desde pequeñas alteraciones a oclusión completa de la luz del vaso y **Eames** refiere engrosamiento de las paredes arteriolares con cierto grado de proliferación endotelial prácticamente en todos sus casos, nosotros encontramos escasas lesiones de la pared vascular, consistentes en reforzamiento de la muscular y discreto engrosamiento de la íntima. Solamente en uno de nuestros casos se apreciaba marcado engrosamiento e hialinización de la pared de las arteriolas, con notable reducción de la luz.

Eames, por su parte, se pregunta si los cambios que halla en los «vasa nervorum» de sus pacientes son indicativos de enfermedad vascular primaria o por el contrario son secundarios a la isquemia establecida más proximalmente. En cualquiera de los casos, lo que resulta evidente es que las alteraciones encontradas en el nervio son producidas por el déficit de riego sanguíneo, más o menos prolongado, a que es sometido.

Aunque, según **Priestley** (34), dichas lesiones serían proporcionales al grado de lesión vascular nuestros resultados no concuerdan con dicha aseveración, ya que precisamente el caso en que son más llamativas las lesiones arteriolares (caso n.º 6) presenta alteraciones morfológicas menos relevantes.

Con relación a dichas alteraciones morfológicas en el nervio periférico derivadas de la isquemia abundan **Cottrell** (14) y **Lascelles** (27), estudiando las variaciones histológicas de los troncos nerviosos con la edad y comprobando anomalías compatibles con desmielinización segmentaria y remielinización en sujetos con edades superiores a los 65 años, lo cual es atribuido al déficit de riego sanguíneo en personas mayores.

En consecuencia, planteándonos la misma pregunta que **Eames** con relación a si las alteraciones arteriolares son de origen primario o secundario y teniendo en cuenta la diversidad de resultados obtenidos por los diferentes autores, creemos que el grado de lesiones nerviosas en un determinado miembro vendrá dado a su vez por el grado de isquemia. Pero éste va a estar determinado no sólo por las alteraciones vasculares establecidas a nivel periférico en los troncos principales, sino también y de forma fundamental, por el grado de circulación colateral existente. Debido a ello y teniendo en cuenta nuestra incapacidad

en el momento actual para cuantificar de forma correcta dicha circulación, motiva que encontremos como paradójicos numerosos hallazgos con los que nos enfrentamos cotidianamente, ya sea con relación a determinados signos y síntomas clínicos, ya sea en cuanto a los resultados de ciertas exploraciones funcionales, ya sea, finalmente, al valorar diferentes tipos de alteraciones morfológicas lógicamente derivadas de la isquemia.

RESUMEN

Se efectúa un estudio microscópico y ultramicroscópico del Nervio Sural de seis enfermos afectos de un Síndrome Isquémico Crónico por arterioesclerosis, cuyas lesiones tróficas obligaban a la amputación.

Se contrastan los resultados con los obtenidos por otros autores, sorprendiendo la disparidad de conclusiones existentes, fruto indudable del diferente grado de isquemia a que son sometidos los troncos nerviosos en unos y otros casos y en cuya intensidad debe jugar un papel fundamental la circulación colateral existente en el miembro afecto.

SUMMARY

A microscopic and ultramicroscopic study about ischemic effects upon Sural Nerve under ischemia in arteriosclerotic patients is presented. Disparity of conclusions compared with those of other authors are surprising, perhaps due to different degrees of ischemia suffered by the nervous trunks examined.

BIBLIOGRAFIA

1. Abramson, D. I.; Hlavova, A.; Rickert, B.; Talso, J.; Schwab, C.; Feldman, J.; Chu, L. S. W.: Effect of ischemia on median and ulnar motor nerve conduction velocities at various temperatures. «Arch. Phys. Med. Rehabil.», 51: 463, 1970.
2. Abramson, D. I.; Hlavova, A.; Rickert, B.; Talso, J.; Schwab, C.; Feldman, J.; Chu, L. S. W.: Effect of ischemia on latencies of median nerve in the hand at various temperatures. «Arch. Phys. Med. Rehabil.», 51:471, 1970.
3. Abramson, D. I.; Rickert, B.; Alexis, J. T.; Hlavova, A.; Schwab, C.; Tandoc, J.: Effect of repeated periods of ischemia on motor nerve conduction velocity in forearm. «J. Applied Physiology», 30:636, 1971.
4. Adams, W. E.: The blood supply of nerves. I. Historical review. «J. Anat.», 76:323, 1942.
5. Allen, F. M.: Effects of ligation on nerves of the extremities. «Ann. Surg.», 108:1088, 1938.
6. Allen, F. M.: The tourniquet and local asphyxia. «Am. J. Surg.», 41:192, 1938.
7. Blum, L.: The clinical entity of anterior crural ischemia: report of four cases. «Arch. Surg.», 74:59, 1957.
8. Bruner, J. M.: Time, pressure and temperature factors in the safe use of the tourniquet. «Hand», 2:39, 1970.
9. Bühring, E. y Burn, J. H.: Vascular changes affecting the transmission of nervous impulses. «J. Physiol.», 97:250, 1939.
10. Burman, M. S.: Tourniquet paralysis of the sciatic nerve. «Bull. Hosp. Joint Dis.», 1:14, 1940.
11. Calderwood, J. W. y Dickie, W. R.: Tourniquet paresia complicating tendon grafting. «Hand», 4:53, 1972.
12. Chaco, J.: Electromyography and motor nerve conduction velocity in peripheral atherosclerosis obliterans. «Angiology», 20:195, 1969.
13. Cocomo, E.; Ricoy, J. R.; Franco, C.; De Diego, J.; Vincent, T.; Garrido, H.: Neuropatía Isquémica. «Archivos de Neurobiol.», 40:407, 1977.
14. Cottrell, L.: Histologic variations with age in apparently normal peripheral nerve trunks. «Arch. Neurol. Psychiat.», 43:1138, 1940.
15. Dahlback, L. O.: Effects of temporary tourniquet ischemia on striated muscle fibers and motor end-plates. «Scand. J. Plast. Reconst. Surg.», Suppl. 7, 1970.

16. Dutil, A. y Lamy H.: Contribution à l'étude de l'artérite oblitérante progressive et des néurites d'origine vasculaire; valeur sémiologique de la claudication intermittente pour le diagnostic précoce des oblitérations artérielles des membres. «Archs. Med. Exp. Anat. Path.», 5:102, 1893.
17. Eames, R. E. y Lange, I. S.: Clinical and pathological study of ischemic neuropathy. «J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.», 30:215, 1967.
18. Eckhoff, N. L.: Tourniquet paralysis. «Lancet», 2:343, 1931.
19. Gairns, F. V.; Garven, H. S. D.; Smith, G.: The digital nerves and the nerve endings in progressive obliterative vascular disease of the leg. «Scot. Med. J.», 5:382, 1960.
20. Gaspar, M. R. y Haire, D. R.: Gangrene due to intraarterial injection of drugs by drug addicts. «Surgery», 72:573, 1972.
21. Haimovici, H.: Peripheral arterial embolism; a study of 330 unselected cases of embolism of the extremities. «Angiology», 1:20, 1950.
22. Hines, E. A.: Thromboarteriosclerosis obliterans: A clinical study of 280 cases. «Proc. Staff Meet. Mayo Clin.», 13:694, 1938.
23. Hutchinson, E. C. y Liversedge, L. A.: Neuropathy in peripheral vascular disease. «Quarterly Journal of Medicine», 25:267, 1956.
24. Joffroy, A. y Achard, C.: Néurite périphérique d'origine vasculaire. «Archs. Med. Exp. Anat. Path.», 1:229, 1889.
25. Krücke, W.: Pathologie der peripheren Nerven. In «Handbuch der Neurochirurgie». Bd. VII/3. Heidelberg, Springer-Verlag, 1973.
26. Kumlin, Y.; Seppäläinen, A. M.; Railo, J.: Electroneurography in intermittent claudication due to obliterative arteriosclerosis. «Angiology», 25:373, 1974.
27. Lascelles, R. G. y Thomas, P. K.: Changes due to age in internodal length in the sural nerve in man. «J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.», 29:40, 1966.
28. Lehman, J. E.: The effect of asphyxia on mammalian A nerve fibres. «Amer. J. Physiol.», 119:111, 1937.
29. Masse, C.; Cerbelle, J. C.; Tingaud, R.: Electromiography in arterial diseases. «Acta Chir. Bel.», 67:511, 1968.
30. Miglietta, O. y Lewenthal, M.: Nerve conduction velocity and refractory period in peripheral vascular disease. «J. Appl. Physiol.», 17:837, 1962.
31. Miglietta, O.: Nerve motor fiber characteristics in chronic ischemia. «Arch. Neurol.», 14:448, 1966.
32. Mufson, I.: Diagnosis and treatment of neural complications of peripheral arterial obliterative disease. «Angiology», 3:392, 1952.
33. Pease, D. C.: «Histological techniques for electron Microscopy.» 2.ª Ed., New York, Academie Press Inc. 1964.
34. Priestley, J. B.: Histopathologic characteristics of peripheral nerves in amputated extremities of patients with arteriosclerosis. «J. Ner. Ment. Dis.», 75:137, 1932.
35. Richards, R. L.: Ischemic lesions of peripheral nerves: A review. «J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.», 14:76, 1951.
36. Schneider, C.; Pagani, G.; Delachaux, A.: Neuropathies ischémiques: Etude clinique et électromyographique. «Praxis», 58:1231, 1969.
37. Weller, R. O.; Bruckner, F. E.; Chamberlain, M. A.: Rheumatoid neuropathy: a histological and electrophysiological study. «J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.», 33:592, 1970.
38. Weller, R. O. y Cercós-Navarro, J.: «Pathology of Peripheral Nerves.» Butterworths, London, 1977.