

Nöromusküler Hastalıkların Tanısında Kas ve Sinir Biyopsilerinin Önemi

The Importance of Muscle and Nerve Biopsies in the Diagnosis of Neuromuscular Diseases

Güliden Diniz [®]

Cite as: Diniz G. Nöromusküler hastalıkların tanısında kas ve sinir biyopsilerinin önemi. Forbes J Med. 2020;1(2):23-9.

Öz

Kas ve sinir biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi, nöromusküler hastalığı olan olgularda önemli bir tanı aracıdır. Son yıllarda tıp alanındaki büyük gelişmelerin bu incelemelerin önemini azalttığı düşünülebilir. Oysa histopatolojik inceleme, özellikle ilk yaklaşımda olası tanı seçeneklerini azaltarak ayırıcı tanıda uygulanacak genetik hastalıklar panelini daraltır. Yine en sık görülen X'e bağlı distrofinoptilerde genetik incelemeyle ayırt edilemeyen hastalık şiddeti konusunda bilgi verir. Klinik olarak herediter myopatilerle karışabilen inflamatuvar, metabolik ve mitokondrial hastalıkları ayırt eder. Hatta bazı durumlarda ayırıcı tanı yaklaşımı ancak yineleyen biyopsi örnekleriyle konur. Sinir biyopsilerinde inflamatuvar nöropati kavramının değişimi sonucunda inflamatuvar nöropati tanısında ve ek olarak myelin kaybı ya da aksonal dejenerasyonun derecelendirilmesi konusunda sinir biyopsi değerlendirilmesi çok önemlidir. Bu derlemede, olgu örnekleriyle kas ve sinir biyopsilerinin çok önemli olduğu durumların vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kas biyopsisi, sinir biyopsisi, nöromusküler hastalıklar, NMH, ayırıcı tanı

ABSTRACT

Evaluation of muscle and nerve biopsy samples is an important diagnostic tool in patients with neuromuscular disease. It can be thought that the great developments in the field of medicine in recent years have reduced the importance of these investigations. However, histopathological examination narrows the genetic diseases panel to be applied in differential diagnosis by reducing possible diagnostic options, especially in the first approach. It also provides information about the severity of the disease that cannot be distinguished by genetic examination in the most frequently seen X-linked dystrophinopathies. It distinguishes inflammatory, metabolic, and mitochondrial diseases that can be confused with hereditary myopathies clinically. In some cases, the differential diagnosis approach is only made with repeated biopsy samples. As a result of the change in the concept of inflammatory neuropathy in nerve biopsies, evaluation of nerve biopsy is very important in the diagnosis of inflammatory neuropathy and in addition to grading myelin loss or axonal degeneration. In this review, it is aimed to emphasize with case examples the conditions where muscle and nerve biopsies are very important.

Keywords: Muscle biopsy, nerve biopsy, neuromuscular diseases, NMD, differential diagnosis

Received/Geliş: 12.10.2020
Accepted/Kabul: 05.11.2020
Publication date: 30.11.2020

Güliden Diniz

İzmir Demokrasi Üniversitesi
Buca Seyfi Demirey Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Patoloji Bölümü,
İzmir - Türkiye
✉ gulden.diniz@idu.edu.tr
ORCID: 0000-0003-1512-7584



GİRİŞ

Tababetteki inanılmaz boyuttaki gelişmelere karşın çoğu nöromuskuler hastalık (NMH) hala gizemini korumaktadır.¹ Çok hafif semptomlu veya asemptomatik olguların hiçbir şekilde teşhis edilemeyeceği düşünüldüğünde, bu hastalıkların gerçek prevalansını bilmek neredeyse olanaksızdır.² NMH'ların gözlenme oranı hakkında literatürdeki sınırlı sayıda çalışmaya göre; bu hastalıkların dünya çapında yaklaşık 3500 çocuktan birini etkilediği ve X'e bağlı distrofinopatilerin bunlar arasında en yüksek insidansa sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁻⁴ NMH'lara ilişkin bilgiler, modern patolojik teknikler ve genetik bilimindeki gelişmeler sayesinde son kırk yılda dramatik bir şekilde artmıştır. Halen distrofinopatiler ve çoğu limb-girdle muskuler distrofi (LGMD) olgusu, kas dokularının immünohistokimyasal analizi ile teşhis edilebilmektedir.⁴⁻⁷ NMH tanısının histopatolojik değerlendirmeyle ön görülebileceği, ancak kesin tanının çoğunlukla genetik analizlere dayandığı unutulmamalıdır.⁷⁻¹²

Her biri ayrı bir hastalık grubundaki genetik değişiklikleri tanımlamayı amaçlayan kapsamlı panelerin moleküler tekniklerle değerlendirilmesinin, kas dokusunun patolojik incelemesinin önemini azalttığı düşünülebilir.⁶ Ancak, gelişmeler tam da böyle olmamıştır. Çünkü bazı durumlarda kas biyopsi değerlendirilmesi ilk yaklaşımdan, son karara dek çok önemli ve yeri doldurulamaz olmaktadır. Benzer şekilde değişik sofistike incelemeler nedeniyle günümüzde invazif bir girişim olup, biyopsi sonrası kalıcı lokal duyu kusuruna yol açan sinir biyopsi incelemesi talebi de çok azalmıştır. Ancak, az sayıda olguda özel sinir biyopsi incelemesi hala nörolog ve pediatrik nörologlar için çok büyük anlam taşır.⁶⁻⁸

Bu derlemede, birçok kaynak kitapta rahatlıkla ulaşılabilecek kas ve sinir biyopsi inceleme yöntem ve bulgularından çok; olgular eşliğinde kas ve sinir biyopsisinin vazgeçilmez olduğu örnekler sunulmaya çalışılmıştır.

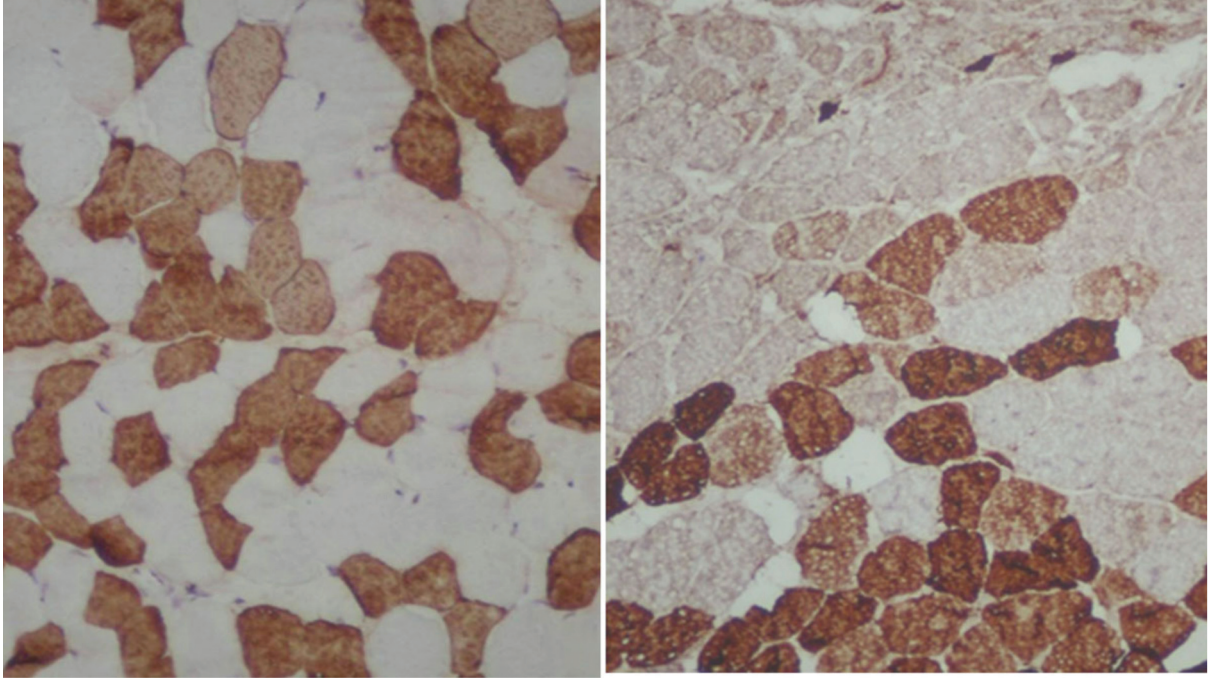
Kas biyopsi değerlendirmesinin önemi:

Düşünülenin aksine kas biyopsi örneklerinin

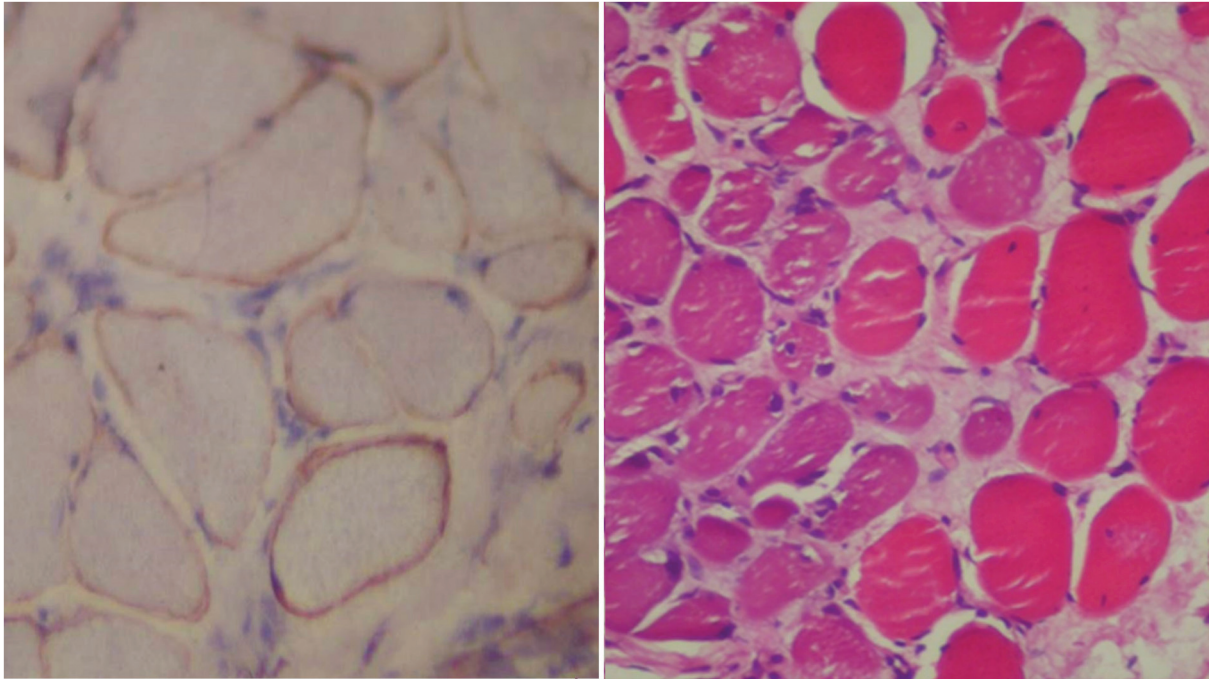
değerlendirilmesi, nöromusküler hastalık tanısında hala önemli bir adımdır. Deneyimli bir patolog, ayırıcı tanı için klinisyene çok yararlı ipuçları sağlayabilir. İlk adım hiç kuşkusuz hastalık varlığının doğrulanması ve bu hastalığın hangi grupta ele alınabileceğinin belirlenmesidir.¹ Örneğin, inflamatuvar hücrelerin veya rejeneratif liflerin varlığı, grup atrofisi, ragged red fiber (RRF) olarak tanımlanan subsarkolemmal kaba kırmızı granüler birikim olan myofiberlerin varlığı, kor ve target benzeri değişiklikler, santral çekirdek sayısında artış, glikojen veya lipid birikimi ve fibrozis benzeri patolojiler belirlenebilir.² Bu bulgular ile patolog, hastalık grubunu ayırt eder ve daha ileri inceleme için tercih edilebilecek en yararlı genetik analizi bildirir.¹⁻⁷ Örneğin, EMG ile nöropatik hastalık kuşkusu doğuran herediter inklüzyon cisimciği myopatisinde kas biyopsisinde inklüzyonların varlığı ve nöropati için tipik grup atrofisinin yokluğuyla kolaylıkla nöropatilerden ayırt edilebilir (Resim 1).

Kas biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi bazı durumlarda yeri doldurulamaz bir yaklaşımdır. Örneğin, en yaygın kas hastalığı olan distrofinopatinin klinik ve önemli ölçüde farklı iki alt tipi vardır, Duchenne (DMD) ve Becker kas distrofisi (BMD). Çocukluk çağında başlayan bu iki hastalık arasında DMD'li hastalar, yaşamının ikinci on yılında ölürlenirken, BMD'li hastalar yakın takip sayesinde 50'li yaşlarına ulaşabilir.¹⁻⁴ İlginç bir şekilde, genetik değişiklikler her iki hastalıkta da benzerdir ve genetik analizlerle ayırt edilemez.⁴ İki hastalığı ayırt etmenin tek yolu, DMD'de olduğu gibi distrofin kaybı veya BMD'de olduğu gibi kısmen fonksiyonel distrofin proteininin varlığını göstermektir.⁹

¹³ Bu nedenle kas biyopsisinde sarkolemmal distrofinin gösterilmesi çok önemlidir (Resim 2). Ayrıca distrofinopatiler kadar sık olmasa da diğer muskuler distrofilere kayıp olan protein biyopsiye uygulanan immünohistokimyasal boyamalarla gösterilebilir.¹⁴⁻²¹ İmmünohistokimyasal neonatal miyozin ekspresyonu gösteren kas liflerinin varlığı kas hastalığının doğrulanmasına da yardım eder. Bazen hastalığın çok erken döneminde klinik ve histopatolojik kas incinme bulgusu bile yokken, biyopsi materyalinde neonatal miyozin ekspresyonu gösteren kas liflerinin saptanması hastalık işaretidir.^{2,6} Ancak, yenidoğanlarda 6-8 hafta boyunca normalde de neonatal miyozin ekspres-



Resim 1. Normal insan kas dokusundaki tip 1 ve tip 2 fiberlerin dama tahtası şeklinde dağılımı (solda) ve nörojenik myopatide grup atrofisi (sağda).



Resim 2. Distrofinin kısmen var olduğu (solda) bir BMD olgusunda silme rejenerasyon lif varlığı (sağda).

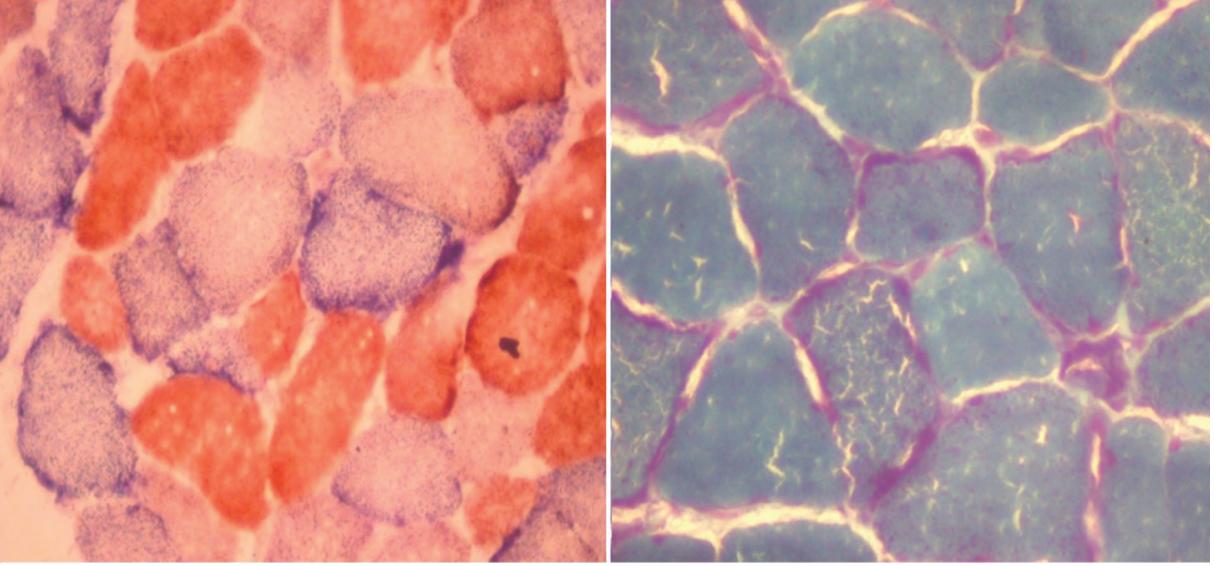
yonunun bulunduğu, bu nedenle iki aydan önce kas biyopsisi alınmasının pek yeğlenmeyeceği unutulmamalıdır.⁶ Ek olarak, kas biyopsi örneklerinin kombine süksinat dehidrojenaz-sitokrom oksidaz (SDH-COX) boyası ile boyanması, kas

tutulumu olan mitokondriyal hastalıklarda mitokondriyal miyopatiyi teşhis etmenin en güvenilir yoludur. Özellikle göz hastalıkları uzmanları ileri pitozis nedeniyle opere ettikleri hastaların göz kapağı kaslarını incelettirme olanağı bulurlarsa

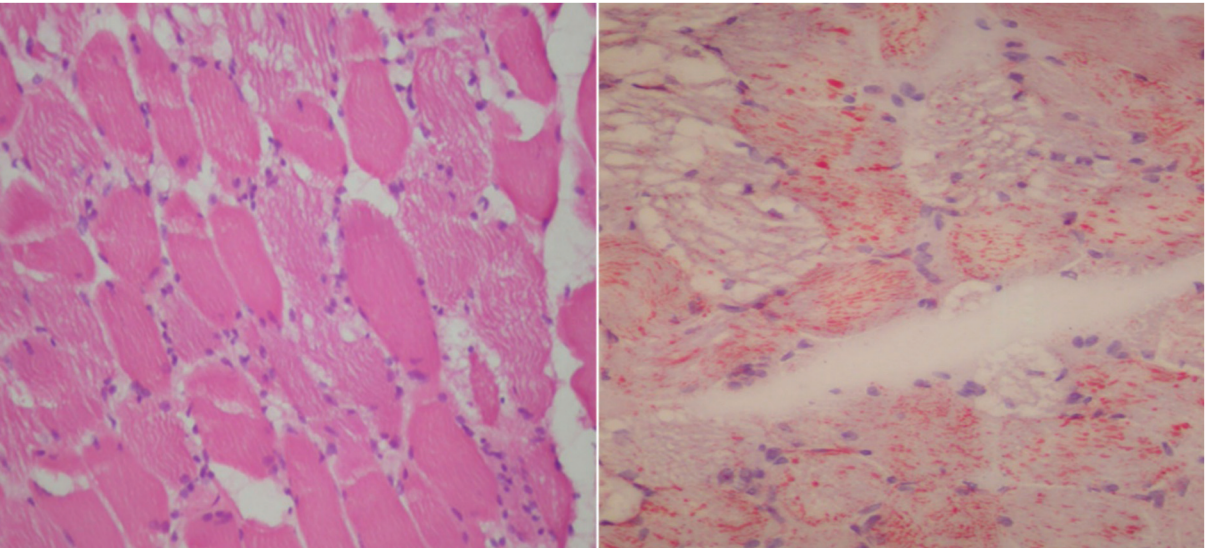
kolaylıkla pitozisin mitokondrial hastalığın yansıması olup olmadığını öğrenebilirler (Resim 3). Oil red O ve PAS boyaması, metabolik hastalıkların kas tutulumlarının ayırıcı tanısında da yararlıdır. Böylelikle ayırıcı tanıda düşünülen birçok miyopatiye gereksiz tedavilerden kaçınılabilmektedir.²²⁻²⁴

Otuz yaşlarında, çocukluğundan beri hafif kas güçsüzlüğü yakınması olan bir kadın hastanın öyküsü eşliğinde kas biyopsisinin önemini bir kez

daha vurgulamaya çalışacağım. Yaklaşık 8 yıl önce biyopsisini incelediğim kadın hasta, yakın zamanda doğum yapmış, post partum güçsüzlük yakınmalarının arttığı ve başını dik tutmakta zorlandığı için başvurduğu hastanenin nöroloji kliniğinde inceleme amaçlı yatırılmıştı. Genel bir tarama amacıyla hastadan tüm laboratuvar tetkikleri istendi. Kan alınacağından oral beslenmesi kesilen hastanın kusmaları başladı. Bunun üzerine endoskopik incelemeler yapılmak istenirken hastanın aç kalma süreleri giderek arttı. Beraberinde kusmalar



Resim 3. Mitokondrial miyopati olgusunda kombine COX-SDH boyamada patolojik blue fiberler nonfonksiyone mitokondrileri olan kas liflerini temsil eder (solda), Modifiye Gomori trikrom boyamada subsarkolemmal toplanan işlevsiz mitokondriler kaba kırmızı birikim gibi görünür (sağda).



Resim 4. Rutin hematoxilen eozin boyamada dama tahtası gibi dağılmış vakuollü fiberler (solda), Oil red O boyamada lipit birikimi (sağda).

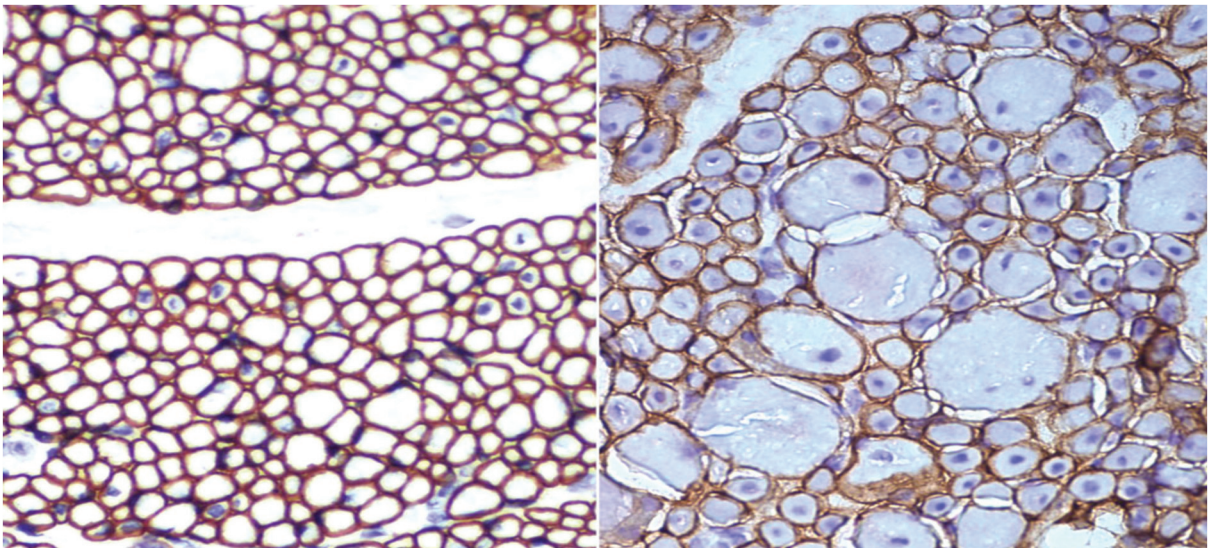
şiddetlendikçe ağızdan beslenemeyen hastaya lipit de içeren solüsyonlarla tam parenteral beslenmeye geçildi. Kusmaları aralıksız hal alan hastada asidoz gelişti, sonunda hasta parmağını kıpırdatamaz hale geldi. Bu yaygın kas güçsüzlüğünü açıklamak için birçok tetkik ve bunun yanı sıra kas biyopsisi de alındı. Daha ilk yapılan kesitlerde dama tahtası biçimli tutulum yapan vakuoller değişiklikler görüldü ve oil red O boyama ile biriken maddenin yağ olduğu belirlenince klinisyene hastanın lipit depo hastalığı olabileceği bildirildi (Resim 4). İlk aşamada lipit solüsyonları kesilip hastaya damardan yalnızca dekstroz solüsyonu verildi. Kusmaları kesilen hastaya yüksek karbonhidratlı diyet düzenlendi. Kısa sürede toparlanan hastanın genetik incelemesinde Karnitin Palmitoil Transferaz 2 enzim defekti saptandı.¹⁻⁷

Tek kas biyopsisi hemen daima yeterlidir. Ek tanısal yaklaşımlar için, -80°C'de saklanan biyopsi materyali, daha önce uygulanmamış yeni boyalarla deneyimli bir kas patoloğu tarafından yeniden değerlendirilebilir. Tekrar biyopsi incelemesi sadece yeni doğan bebeklerde gerekli olabilir. DMD dahil birçok kas hastalığında, yineleyen biyopsiler yalnızca son dönem kas hastalığına doğru bir ilerleme gösterir ve sonunda kas dokusu fibroadipoz dokusu ile yer değiştirir.¹⁻⁵ Ancak, bazı hastalıklarda yineleyen biyopsi alımı ve iki biyopsi arasındaki bariz değişim tanısal olmaktadır. Erken bebeklik

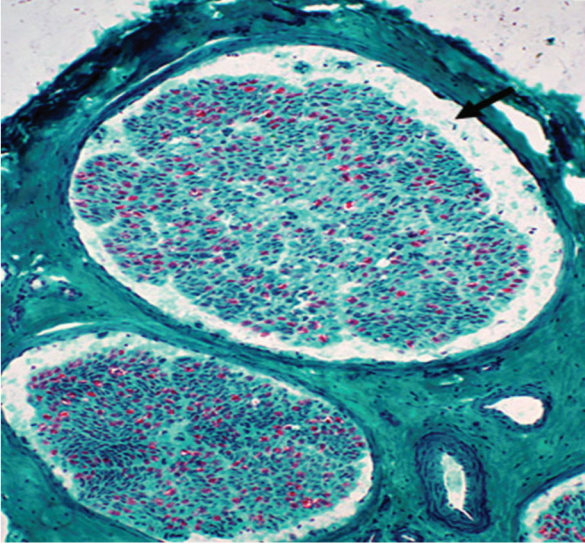
döneminde yapılan biyopsilerde neonatal myozin normal olarak bulunduğundan, önemli bir ayırıcı tanı silahı işe yaramaz. O nedenle en azından yeni doğandan biyopsi almaktan kaçınılması önemlidir. Yineleyen biyopsilerin tanısal olduğu birkaç kas hastalığından biri de sentronükleer miyopatidir. Hastalarda kas liflerindeki çekirdekler doğumda periferde yer alırken, sonraki yıllarda merkeze göç ederler. Erken çocukluk döneminde yapılan ilk biyopsilerde tanı konulamaz ve tanı genellikle 4 yaş civarında yapılan biyopsilerde konur.¹⁻³ Ayrıca hemen tüm miyopatilerde bir incinme bulgusu olarak çekirdeğin internal yerleşme oranı artar.² Myotonik distrofi internal nükleuslu myofiber oranının %30'lara çıktığı hastalıklardandır. Ama sentronükleer miyopatilerde erken çocukluk haricinde bu oran %100'e yakındır.¹⁻⁷ Resim 5'te 2 yıl arayla 2 kez biyopsi alınan bir sentronükleer miyopati olgusu görülmektedir (Resim 5).

Sinir biyopsi değerlendirmesinin önemi:

Sinir biyopsisi, biyopsi alımı sonrası kalıcı his kusuru oluşturması nedeniyle kas biyopsilerine göre daha istenmeyen bir girişimdir. Üstelik kas biyopsi örneklerinde gözlenen çok sayıda önceden kestirilemeyecek histopatolojik tablolara sinir biyopsilerinde pek rastlanmaz. Sinir biyopsilerinde temelde 3 patoloji gözlenip derecelendirilir.²⁵⁻²⁷ Bunlar; inflamasyonun varlığı, aksonal dejeneras-



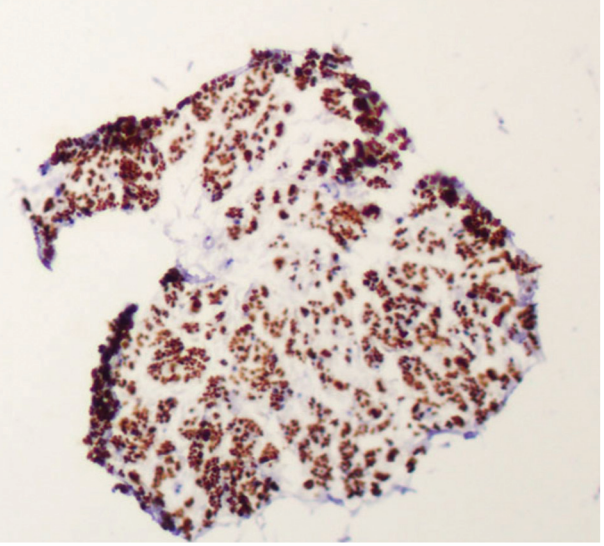
Resim 5. Bir sentronükleer miyopati olgusunun yaklaşık 2 yıl arayla yapılan biyopsisinin merozin boyaması. İlk biyopside hafif artmış santral nükleus oranı seçiliyor (solda), ikinci biyopside boyut şekil farkı çok belirgin ve neredeyse tüm fiberler internal nükleuslu (sağda).



Resim 6. Modifiye trikromda belirgin myelin kaybı ve subperinöral şeffaf alan gösteren sural sinir (solda), nörofilamen boyamada aksonal dejenerasyon saptanmadı (sağda).

yonun varlığı ve myelin kaybı olup olmadığıdır (Resim 6). Üstelik genellikle klasik kitaplardaki sinir biyopsi örnekleri elektron mikroskopik (EM) görüntüleriyle sergilenmektedir ve gerçekten de bu görüntülerde her bir sinir lifinin tipi bile ayırt edilebilir. Fakat aslında elektron mikroskopunun ilk geliştirildiği ve patolojik tanıda devrim yaratacağının düşünüldüğü yıllar çok geride kalmıştır. Örneğin, pediatrik böbrek biyopsilerinde ışık mikroskopisinde seçilemeyen podosit değişikliklerini ortaya koyması nedeniyle EM pediatrik nefropatolojide oldukça önemlidir.⁶ Benzer şekilde bazı metabolik hastalıklarda da katkısı yadsınamaz. Ama sinir biyopsi incelemesinde EM vazgeçilmez bir unsur değildir. Zaten sinir biyopsi materyaline uygulanan immünohistokimyasal ve histokimyasal boyamalar için biyopsinin frozen kesitleri ve parafin blok kesitleri şarttır ve bu incelemeler EM için hazırlanan preparatlara uygulanamaz. Ayrıca EM incelemede incelenen alan çok dardır, bu nedenle homojen dağılmayan daha makro düzeydeki granülom benzeri yapılar, vasküler değişiklikler, amiloid birikimi vb. gözden kaçabilir. Eğer EM ile kas inceleniyorsa o çok küçük alana patolojik liflerin düşmemesi tanı konulamamasına neden olabilir.^{11,12,25-27}

Günümüzde inflamatuvar nöropati tanısı kriterleri güncellenmiş ve her bir sinir pleksusunda 2'den çok T lenfosit varlığı inflamatuvar nöropati tanısı koydurur olmuştur. Oysa özel immünohistokimya-



sal boyamalar yapmadan lenfositleri seçebilmek ve daha önemlisi proliferatif schwann hücre nükleuslarından ayırt edebilmek neredeyse imkansızdır. Benzer şekilde histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak aksonal dejenerasyonun olup olmadığı ve myelin kaybının derecesini bilmek klinisyen için çok önemlidir.²⁵⁻²⁷ Resim 6'daki olguda en belirgin değişiklik perinörium altındaki şeffaf boşluktu. Araştırıldığında, söz konusu değişikliğin tiamin eksikliği, kurşun entoksikasyonu, lepra benzeri bazı patolojilerde gözlemlendiğini görebiliriz. Ayrıca modifiye trikromda ciddi myelin kaybı olmasına karşın, nörofilament boyamada belirgin aksonal dejenerasyonun olmadığı gözlemlendi.

SONUÇ

Özel kas ve sinir biyopsi incelemeleri nöromusküler hastalıkların tanısı için kuşkusuz her olguda ve ilk planda yapılacak tetkikler arasında değildir. Günümüzde genetik incelemelerdeki gelişmeler sayesinde birkaç mililitre kandan elde edilecek DNA örneğiyle tanı koymak olasıdır. Ancak, örneklerle açıklanmaya çalışılan bazı durumlarda kas ve sinir biyopsi incelemesi çok önemli olabilmektedir. Örneğin, mitokondrial hastalıklarda, mitokondrial DNA'nın bakılması gerekebilir ve çoğu kez kan hücrelerinden elde edilen nükleer DNA tanısız değildir.¹⁻⁷

Aslında nöromusküler hastalıkların tanı ve tedavisi bir ekip işidir. Birbirinin dilinden anlayan nöroloji, pediatrik nöroloji, fizik tedavi, radyoloji, anesteziyoloji, genetik ve patoloji uzmanınca tanı ve tedavi algoritmalarının oluşturulması hasta için en iyi sonucu doğuracaktır.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Ang LC. Skeletal Muscle. In Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ed: Rosai H, 9th Ed, New York: Mosby; 2004. Vol II, p.2663-81.
2. Heffner RR, Moore SA. Muscle Biopsy in Neuromuscular Disease. In: Sternberg's Surgical Pathology. Ed: Mills SE, 6th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. Vol I, p.113-47.
3. Dubowitz V, Sewry CA, Oldfords A. Muscle Biopsy: A Practical Approach, 4th ed, London: Elsevier; 2013.
4. Randolph ME, Pavlath GK. A muscle stem cell for every muscle: variability of satellite cell biology among different muscle groups. *Front Aging Neurosci* 2015;7:190. doi:10.3389/fnagi.2015.00190.
5. Carpenter S, Karpati G. Regeneration. Pathology of Skeletal Muscle. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2001. p.83-99.
6. Diniz G, Tosun Yildirim H, Unalp A, et al. The evaluation of muscle biopsy findings in children with neuromuscular disorders. *Izmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Derg.* 2012; 2(2):62-7. doi:10.5222/buchd.2012.062.
7. Bove KE. Neuromuscular Diseases. In: Stocker JT, Dehner LP, Pediatric Pathology. 2nd edition, Vol 2, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002:1272-318.
8. Dubowitz V. Diagnosis and classification of the neuromuscular disorders. In: Muscle Disorders in Childhood, 2nd edn. Ed. Dubowitz V. Philadelphia, WB. Saunders Co. 1995; pp.1-33.
9. Zhang H, Zhu Y, Sun Y, et al. Serum creatinine level: a supplemental index to distinguish Duchenne muscular dystrophy from Becker muscular dystrophy. *Dis Markers*. 2015;2015:141856.
10. Dua T, Das M, Kabra M, et al. Spectrum of floppy children in Indian scenario. *Indian Pediatr*. 2001;38(11):1236-43.
11. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord*. 2000;10(1):1-9.
12. Stark AE. Determinants of the incidence of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Transl Med*. 2015;3(19):287. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.45.
13. Ho R, Nguyen ML, Mather P. Cardiomyopathy in becker muscular dystrophy: Overview. *World J Cardiol*. 2016;8(6):356-61. doi: 10.4330/wjc.v8.i6.356.
14. Vissing J. Limb girdle muscular dystrophies: classification, clinical spectrum and emerging therapies. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:635-41.
15. Topaloglu H. Epidemiology of muscular dystrophies in the Mediterranean area. *Acta Myol*. 2013;32:138-41.
16. Cotta A, Carvalho E, da-Cunha-Júnior AL., Common recessive limb girdle muscular dystrophies differential diagnosis: why and how? *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(9):721-34.
17. Diniz G, Hazan F, Yildirim HT, et al. Histopathological and genetic features of patients with limb girdle muscular dystrophy type 2C. *Turk Patoloji Derg*. 2014;30(2):111-7. doi: 10.5146/tjpath.2014.01239.
18. Diniz G, Eryaşar G, Türe S, et al. A regional panorama of dysferlinopathies. *Turk Patoloji Derg*. 2012;28(3):259-65. doi: 10.5146/tjpath.2012.01133.
19. Yiğ U, Diniz G, Hazan F, et al. Childhood onset limb-girdle muscular dystrophies in the Aegean part of Turkey. *Acta Myol*. 2018;37(3):210-20.
20. Dincer P, Akcoren Z, Demir E, et al. A cross section of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies in 38 families. *J Med Genet*. 2000;37:361-7.
21. Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol*. 2014;33:1-12.
22. Uusimaa J, Remes AM, Rantala H, et al. Childhood encephalopathies and myopathies: A prospective study in a defined population to assess the frequency of mitochondrial disease. *Pediatrics*. 2000;105:598-603.
23. Uğurlu Ş, Atik S, Işık MR, Diniz G. Kronik Progresif Eksternal Oftalmoplejili hastalarda pitozis cerrahisi sonuçları. *Turk J Ophtalmol*. 2014;44:379-83.
24. Dalakas MC. Review: an update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37:226-42.
25. Duchesne M, Mathis S, Richard L, et al. Nerve Biopsy Is Still Useful in Some Inherited Neuropathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;77(2):88-99. doi: 10.1093/jnen/nlx111.
26. Vallat JM, Funalot B, Magy L. Nerve biopsy: requirements for diagnosis and clinical value. *Acta Neuropathol*. 2011 Mar;121(3):313-26. doi: 10.1007/s00401-011-0804-4.
27. Zhang Y, Sun P, Chen Lu, Dong R, Zhong Y, Zhang J. Nerve biopsy findings contribute to diagnosis of multiple mononeuropathy: 78% of findings support clinical diagnosis. *Neural Regen Res*. 2015;10(1):112-8. doi: 10.4103/1673-5374.150716