

**COMPROMETIMENTO CUTÂNEO DA HANSENÍASE
NEURAL PURA: ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS NA PELE
HIPOESTÉSICA.**

Lais Abreu Menicucci

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia) .

Orientadores: Prof^a.Dr^a. Alice de Miranda Machado

Prof^a.Dr^a. Maria Leide Wan Del Rey de Oliveira

Rio de Janeiro

Fevereiro 2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

COMPROMETIMENTO CUTÂNEO DA HANSENÍASE NEURAL PURA:
ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS NA PELE HIPOESTÉSICA

Lais Abreu Menicucci

Orientadores: Prof^a.Dr^a. Alice de Miranda Machado

Prof^a.Dr^a. Maria Leide Wan-Del-Rey de Oliveira

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Aprovada por:

Presidente, PROF^a.DR^a.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Rio de Janeiro

Fevereiro 2006

Menicucci, Lais Abreu

Comprometimento cutâneo da hanseníase neural pura: achados histopatológicos na pele hipoestésica / Lais Abreu Menicucci. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2006.

55 f.: il. ; 31 cm.

Orientadores: Alice de Miranda Machado e Maria Leide Wan Del Rey de Oliveira

Dissertação (mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina, Programa de Pós - Graduação em Medicina (Dermatologia), 2006.

Referências Bibliográficas: f. 42-48

1. Hanseníase Tuberculóide – patologia. 2. Hanseníase Tuberculóide – complicações. 3. Doenças do sistema nervoso periférico – patologia. 4. Nervos periféricos – patologia. 5. Biopsia. 6. Pele – patologia. 7. Exame neurológico. 8. Dermatologia – Tese. I. Machado, Alice de Miranda. II. Oliveira, Maria Leide Wan Del Rey de. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade Medicina, Programa de Pós – graduação em Medicina (Dermatologia). IV. Título.

Aos meus pais, Guaracy e Alalice, pelo carinho,
apoio e compreensão. Por cuidarem da minha filha
com tanto amor e dedicação.

Ao meu amor Marcelo, amigo de todas as horas. A
vida ao seu lado torna-se leve e simples. Obrigada
por me fazer acreditar que sou capaz.

A minha querida filha Manuela que me impulsiona
pela vida. Perdoe-me o tempo tomado de você.

AGRADECIMENTOS

À Professora doutora ALICE de MIRANDA MACHADO pela atenção e paciência inesgotáveis durante a minha caminhada. Obrigada por servir de porto seguro nos momentos de tempestade desta viagem.

À Professora doutora MARIA LEIDE WAN-DEL-REY DE OLIVEIRA pela orientação e colaboração nas diversas correções da dissertação.

A Professora doutora EUZENIR NUNES SARNO pela ajuda na escolha do tema e confiança no meu trabalho.

Ao Professor doutor SÉRGIO LUIZ GOMES ANTUNES, pela atenção e ajuda sempre que solicitado.

A amiga ANNA MARIA SALES pela força e ajuda inestimável, que tornou mais fácil esta caminhada.

A amiga Professora doutora MARIA ELISA RIBEIRO LENZI, pela amizade e preocupação dispensada.

Ao amigo Professor doutor JOSÉ AUGUSTO DA COSTA NERY, pelo carinho e atenção.

RESUMO

A hanseníase, doença infecto-contagiosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, é uma das principais causas de neuropatia periférica. Quando a neuropatia ocorre na ausência de lesões cutâneas denomina-se forma neural pura. O exame considerado padrão ouro para o diagnóstico da forma neural pura é a biópsia de nervo periférico. Alguns autores, entretanto, têm demonstrado a importância em realizar a biópsia da pele aparentemente sã com alteração de sensibilidade. O presente estudo tem como objetivos: a) descrever as alterações histopatológicas da pele com alteração de sensibilidade nos pacientes com quadro clínico da forma neural pura; b) comparar os achados das biópsias de pele com os achados das biópsias de nervo. Foram analisadas 42 biópsias da pele aparentemente sã com hipoestesia ou anestesia. As alterações histológicas causadas pela hanseníase foram vistas em 31% dos pacientes: 6 dos quais foram classificados como tendo a forma borderline tuberculóide e 7 como tendo a forma indeterminada. Em 33% das amostras foi observado infiltrado inflamatório inespecífico, constituído de células mononucleares ao redor dos vasos sanguíneos na derme superficial, que pode refletir uma reação inflamatória precoce ao bacilo. O restante (36%) das biópsias cutâneas estava dentro do padrão da pele normal. Houve uma concordância entre os achados da pele e do nervo em 52% dos pacientes. Os resultados mostram que o exame histopatológico da pele pode contribuir para o diagnóstico precoce da forma neural pura e representar o primeiro passo na investigação desta forma da hanseníase.

Palavra-chave: Hanseníase neurítica, Neuropatia periférica, Pele, Biópsia.

Rio de Janeiro

Fevereiro/2006

ABSTRACT

Leprosy, an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, is one of the leading causes of peripheral neuropathy in the developing world. Pure neural leprosy is one of the clinical manifestations of the disease characterized by the presence of a neurological deficit and nerve thickening in the absence of skin involvement. The present study intends: a) - to describe the modifications of skin biopsies, with sensory deficit, in patients clinically diagnosed as pure neuritic leprosy; b) - to compare their histological skin and nerve biopsy results. Skin biopsies taken from 42 patients were analyzed. Histological alterations caused by leprosy were seen in 31% of these patients: 6 were classified as borderline tuberculoid and 7 as indeterminate. In addition, 33% showed mild, non-specific, mononuclear cell infiltrates around the blood vessels within the papillary and reticular dermis which probably reflected an early inflammatory reaction to infection. Only 36% of the patients had no significant lesions in the skin. There was accordance between the skin biopsies and nerve biopsies in 52% of the patients. These results suggests that, pure neuritic leprosy patients comprise a heterogeneous group of individuals and that histological skin examination can in some cases, contribute to the early diagnosis of this type of leprosy presentation.

Key-words: Neural leprosy, Peripheral neuropathy, Skin, Biopsy.

Rio de Janeiro

Fevereiro/2006

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BAAR	bacilo álcool ácido resistente
BL	borderline lepromatoso
BT	borderline tuberculóide
ENMG	eletroneuromiografia
FNP	forma neural pura
IB	índice baciloscópico
MB	multibacilar
<i>M.leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PB	paucibacilar
PQT	poliquimioterapia

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Grau de incapacidade nos pacientes com a forma neural pura.	25
Tabela 2. Resultado da eletroneuromiografia nos pacientes com a forma neural pura.	25
Tabela 3. Resposta ao Teste de Mitsuda nos pacientes com a forma neural pura.	26
Tabela 4. Resultado da pesquisa de bacilos na pele dos pacientes com a forma neural pura classificados como forma indeterminada.	27
Tabela 5. Correlação entre os achados histopatológicos da pele e nervo nos pacientes com a forma neural pura.	28
Figura 1. Esquema do nervo periférico.	10
Figura2. Sítios comuns de dano neural.	12

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Quadro com resumo das características clínicas e laboratoriais dos pacientes com a forma neural pura.	49
Anexo 2. Ficha de avaliação do grau de incapacidade.	50
Anexo 3. Artigo publicado no Jornal da Academia Americana de Dermatologia em abril de 2005.	51

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	1
2- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	3
3- OBJETIVOS	17
4- METODOLOGIA	18
5- RESULTADOS	24
6- DISCUSSÃO	33
7- CONCLUSÕES	41
8- REFERÊNCIAS	42
9- ANEXOS	49

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença granulomatosa de evolução lenta, causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), que afeta principalmente a pele e os nervos periféricos. É uma das principais causas de neuropatia periférica não traumática nos países em desenvolvimento e um dos exemplos clássicos de doença infecciosa degenerativa do sistema nervoso periférico (OOI & SRINIVASAN, 2004). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência global da hanseníase, no final de 2000, era de 1 caso para 10.000 habitantes. Apesar desta estimativa, alguns países como Índia, Brasil, Myanmar, Nepal, Madagascar e Moçambique ainda apresentam um número elevado de novos casos da doença (WHO, 2002). No Estado do Rio de Janeiro, a hanseníase está presente em praticamente todos os 92 municípios, com uma taxa de prevalência de 3,82 casos registrados por 10.000 habitantes. Em relação às deformidades causadas pela doença, apesar da redução do grau de incapacidade física, entre os casos novos diagnosticados no Estado, de 9,19% em 2000 para 6,26% em 2003, ainda é inaceitável o número de pacientes que sofrem seqüelas em decorrência de diagnóstico tardio já evidenciando dano neural (PIMENTEL et al., 2004).

A detecção precoce e a cura com a poliquimioterapia (PQT) são os elementos chave para a estratégia de eliminar a hanseníase em países onde ela é endêmica. Sob essa lógica, o conhecimento aprofundado de formas iniciais da hanseníase faz-se necessário para os programas de controle que almejam não

só a diminuição da prevalência e da incidência, mas também a redução da morbidade das lesões neurais incapacitantes causadas pela doença.

A Forma Neural Pura (FNP) é caracterizada por perda sensitiva ao longo da distribuição de um tronco nervoso espessado, sem qualquer mancha na pele (NOORDEEN,1972). Seu início, progresso, e evolução final não são perfeitamente compreendidos. Devido à ausência de lesões cutâneas visíveis e a não identificação do bacilo através do exame da linfa, o dano neural pode progredir de forma silenciosa resultando muitas vezes em deformidades e paralisias. Embora não seja a forma mais freqüente o interesse pela FNP tem aumentado, já que o número de pacientes acometidos é significativo em regiões endêmicas (GIRDHAR, 1996). Sua prevalência pode variar de 5 % a 15% conforme os diferentes tipos de atendimento aos pacientes (GARBINO et al., 2005). Investigações da pele hipoestésica de aparência normal nos pacientes com FNP têm revelado evidência histológica de envolvimento cutâneo em mais de 50% dos casos (SUNEETHA et al., 2005). Em contrapartida, outros autores acreditam que a histologia de pele é inútil e somente com a biopsia do nervo periférico é possível o diagnóstico de certeza (KUMAR et al., 1996). Tendo em vista a controvérsia, este estudo pretende investigar em nosso meio, as alterações histológicas encontradas na pele com alteração de sensibilidade, de pacientes com sinais e sintomas clínicos de neuropatia periférica sem evidência ou história de lesões cutâneas.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Considerações gerais

A lepra é uma doença antiga; escrituras da Índia no ano 600 AC já descreviam os achados de parestesia, anestesia e deformidades. A descoberta do agente etiológico pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen em 1873, marcou o início da leprologia científica (YAWALKAR, 2002). O *M. leprae* é um parasita intracelular obrigatório que infecta preferencialmente macrófagos teciduais, células de Schwann e células endoteliais (KAPLAN & COHN, 1986). É uma bactéria Gram positiva de crescimento lento, com tempo de geração de 12-13 dias, fato este relacionado com o longo período de incubação da doença. Apresenta uma parede celular rica em lipídios complexos como ácido micólico, peptidoglicanos e arabinogalactana, que lhe conferem a álcool-ácido-resistência, nas colorações usadas para identificá-lo (BRENNAN & NIKAIDO, 1995). Entre os componentes principais do bacilo, destacam-se a lipoarabinomanana (LAM), que é um polissacarídeo ligado à membrana celular e capaz de desencadear, em testes “in vitro”, uma resposta imunológica intensa, tanto humoral quanto celular; e o glicolípido fenólico 1 (PGL-1), exclusivo do *M. leprae*, que induz à produção de níveis altos de anticorpos em pacientes multibacilares, além de modular a ativação de linfócitos T (BRENNAN & NIKAIDO, 1995). O PGL 1 e o LAM são considerados os principais fatores de virulência por conferir ao bacilo a habilidade de sobreviver e crescer no macrófago, modulando os efeitos de citocinas e bloqueando os radicais de oxigênio microbicidas (BRITTON & LOCKWOOD, 1997).

A hanseníase, terminologia oficial brasileira, é uma doença endêmica em vários países em desenvolvimento, e o Brasil ocupa o 2^o lugar no mundo em número absoluto de casos (77.676 em 2002), com uma taxa de prevalência de 4,6/10.000 habitantes, sendo responsável por 80% dos casos do continente americano. Estima-se que mais de um quarto de todos os pacientes com hanseníase apresentem algum grau de incapacidade no curso da doença. Os efeitos sociais e psicológicos das deformidades são imensuráveis e contribuem fortemente para o estigma e discriminação de pacientes e suas famílias, mesmo após a cura. Aproximadamente três milhões de pessoas no mundo são fisicamente deformadas como consequência das lesões nos nervos periféricos causadas pela doença (BRITTON & LOCKWOOD, 2004).

Por apresentar um longo período de incubação e não existir um método de cultivo específico para o *M.leprae*, o diagnóstico da hanseníase apresenta dificuldades, sendo quase impossível avaliar a exposição e o início da infecção. As características clínicas e histopatológicas das lesões de hanseníase refletem a resposta imunológica à infecção, que depende do equilíbrio entre a multiplicação bacilar e o desenvolvimento da resposta imune celular do hospedeiro (BRITTON & LOCKWOOD, 2004). Na maioria dos indivíduos expostos ocorre cura espontânea e nenhuma manifestação clínica é detectada. Na pequena percentagem dos indivíduos que adoecem, cerca de 5% dos expostos, a infecção evolui de maneiras diversas, de acordo com a resposta imunológica específica de cada hospedeiro frente ao bacilo. Pode ser auto-resolutiva ou evoluir e se mover em direção a um dos pólos definidos da doença (tuberculóide ou virchowiano). No pólo de resistência, a forma tuberculóide apresenta-se com uma ou poucas lesões de pele, infiltração

discreta, hipocromia e anestesia local. Nesta forma, o bacilo raramente pode ser encontrado. O espessamento de um ou dois troncos nervosos é a regra, com sensações locais de parestesias e alterações da força muscular. No exame histopatológico das lesões de pele, observa-se a formação de granulomas tuberculóides, com variável número de células gigantes e infiltrado linfocitário bem desenvolvido. Os granulomas são intra e perineurais, circundando também vasos sanguíneos e anexos cutâneos. A epiderme que recobre a lesão tem espessura normal ou diminuída e está em contato íntimo com o infiltrado dérmico (RIDLEY & JOPLING, 1966; BRYCESON & PFALTZGRAFF, 1990). A resposta imune celular do indivíduo é efetiva no controle da infecção, podendo ser evidenciada pelo teste de Mitsuda positivo. Já no pólo dito de anergia (forma virchowiana), os pacientes exibem lesões disseminadas, eritematosas e infiltradas, em placa ou nodulares, com anestesia local menos definida e infiltração difusa da face e lobos auriculares. A baciloscopia é positiva, com grande quantidade de bacilos, muitas vezes formando globias. No exame histopatológico, são encontrados acúmulos de macrófagos indiferenciados, albergando grande quantidade de bacilos e com densidade linfocitária reduzida. O infiltrado inflamatório se completa com a presença de número variável de plasmócitos, e envolve vasos, anexos cutâneos e filetes nervosos. A epiderme é invariavelmente atrófica e está separada do infiltrado dérmico por uma faixa conjuntiva, denominada faixa de Unna (RIDLEY & JOPLING, 1966; BRYCESON & PFALTZGRAFF, 1990). O indivíduo apresenta ativação normal da resposta humoral e teste de Mitsuda negativo.

As formas intermediárias (borderline) mostram características das duas formas polares, variando em número e tamanho das lesões.

Para facilitar o diagnóstico e o tratamento do paciente diante desta variedade de manifestações clínicas, desenvolveram-se sistemas de classificação baseados nos dados clínicos e nos exames laboratoriais. Desde a primeira descrição da hanseníase em tubercular (nódulos cutâneos) e neural (anestésica e macular) designada por Daniellssen e Boeck, os esforços para alcançar uma classificação ideal tem sido contínuos. Hansen e Looft subsequentemente dividiram a doença em tuberosa e maculo-anestésica. Mais tarde, Neisser delineou três formas: lepra tuberosa, lepra cutânea e lepra nervorum (SEHGAL et al., 1989).

Em 1931, na Conferência de Manila, as lesões de hanseníase foram divididas em três tipos: cutânea, neural e mista. As lesões cutâneas e neurais correspondiam às designadas como nodulares e maculo-anestésicas, respectivamente por Hansen e Looft. Em contrapartida, no primeiro Congresso Internacional de *Lepra* em 1938 no Cairo, foram propostas alterações na classificação: as lesões cutâneas foram chamadas de lepromatosas e as lesões neurais permaneceram com esta denominação (forma lepromatosa e forma nervosa).

Mais tarde, leprologistas sul americanos propuseram uma classificação em quatro formas, caracterizando as formas polares tuberculóide e lepromatosa ou virchowiana, que correspondiam às formas macular e nodular, respectivamente, acrescentando a forma dimorfa, com características mistas, e uma forma chamada indeterminada, vista como um estágio inicial da doença, que poderia evoluir para qualquer das formas anteriores. Esta classificação foi

ratificada nos Congressos Internacionais de *Lepra* de Madrid e Havana (RABELO, 1937).

Em 1966, Ridley e Jopling propuseram um sistema de divisão das formas de hanseníase em cinco grupos, baseados em critérios clínicos, histopatológicos, imunológicos (dependendo da resposta ao Teste de Mitsuda) e bacteriológicos, compondo um espectro contínuo de apresentações clínicas. Esses autores mantiveram as formas polares já conhecidas (tuberculóide polar, TT e lepromatosa polar, LL) e acrescentaram três formas intermediárias, “borderline” tuberculóide (BT), “borderline borderline” (BB), e “borderline” lepromatosa (BL). As formas polares do espectro são consideradas estáveis, porém o grupo chamado de “borderline” é clinicamente complexo e caracterizado histologicamente por formas de maior ou menor resistência, baseadas na diferenciação da célula macrófaga, na carga de bacilos e, no número de linfócitos presentes no infiltrado inflamatório da lesão cutânea. Eles acreditavam que a forma indeterminada representava um estágio precoce da hanseníase no qual ainda não havia uma resposta imunológica definida e, conseqüentemente, não a incluíram nesta classificação. Esta classificação é internacionalmente aceita e utilizada nos trabalhos de investigação científica sobre hanseníase (RIDLEY & JOPLING, 1966).

Em 1982, com a implementação da PQT, a classificação foi simplificada pela OMS, que alocou os pacientes em dois grandes grupos definidos pelo índice bacteriológico (IB): os paucibacilares (PB), com IB negativo e os multibacilares (MB), com IB positivo. Entretanto, para fins de tratamento, um caso de hanseníase pode ser classificado baseando-se no número de lesões

apresentadas pelo paciente (< cinco lesões é paucibacilar; > cinco lesões é multibacilar), quando a baciloscopia não estiver disponível (BRASIL, 2001a).

Em relação à FNP, sua inserção nas diversas classificações adotadas até os dias de hoje, foi sempre difícil e controversa. Na verdade, a existência desta forma de hanseníase foi questionada por muitos autores no passado. Wade, em 1953, foi o primeiro a incluir o grupo neurítico na classificação vigente, considerando-o benigno e estável imunologicamente, com IB negativo. Este grupo distinto foi aceito pela Classificação Indiana e incluído como paucibacilar. Mais tarde, Cochrane e Davey observaram que a FNP embora incomum, merecia ser reconhecida como entidade clínica (UPLEKAR & ANTIA, 1986). Na classificação de Ridley e Jopling, a FNP não é considerada separadamente e sim incluída no espectro, com base principalmente nos achados histológicos dos nervos. Uma vez que o estudo histológico do nervo nem sempre é possível, alguns autores consideram a FNP como integrante do grupo BT, já que a maioria dos pacientes neuríticos tem baciloscopia negativa e teste de Mitsuda positivo (KAUR et al., 1991). Em relação à classificação operacional, utilizada na rede pública, a FNP também não aparece como uma subclasse separada e portanto, não consta nos dados oficiais do Ministério da Saúde. Tem-se observado que os pacientes da FNP são considerados como PB, apesar de vários casos mostrarem, nos achados histológicos dos nervos, alterações encontradas nas formas borderline e lepromatosa, alguma vezes com grande número de bacilos (KAUR et al., 1991).

Neuropatia hanseniana

A hanseníase é essencialmente uma doença dos nervos periféricos. Seu diagnóstico é baseado na presença de dois dos três sintomas cardinais: perda definida da sensibilidade nas lesões cutâneas, sinais de dano dos nervos periféricos com ou sem espessamento dos mesmos e a demonstração do *M. leprae* na linfa ou nos cortes histológicos dos tecidos (YAWALKAR, 2002).

O envolvimento neural, se clínico ou microscópico, é fundamental na patogênese da doença e, engloba desde o achado isolado do bacilo no nervo sem qualquer inflamação até a destruição total do nervo. Este acometimento neural resulta de um processo inflamatório dos nervos periféricos cuja intensidade, extensão e distribuição dependem da forma clínica, da fase evolutiva da doença e dos fenômenos de agudização durante os episódios reacionais. A apresentação clínica da doença, do ponto de vista neurológico, é pleomórfica e depende de fatores clínicos como: tempo de evolução, características genéticas, trauma e medicações utilizadas. O dano primário ao nervo provoca alterações das funções sensitivas, motoras e autonômicas. Estas alterações predispoem ao dano secundário, decorrente de trauma, pressão anormal e infecções (VAN BRAKEL & KHAWAS, 1994). É interessante notar que o dano neural ocorre em todas as formas da doença, independente do estado imunológico do paciente.

Fisiopatogênese

O diagnóstico diferencial da neuropatia hanseniana na FNP deve ser feito com outras doenças que afetam a função sensitiva ou sensitiva e motora do nervo periférico. São elas: a neuropatia hipertrófica familiar (Doença de Dejerine-

Sottas), a amiloidose difusa crônica e a doença de Refsum. Porém, estas patologias são acompanhadas de abolição generalizada dos reflexos tendinosos, não observada na hanseníase (NAHARAHI apud JARDIM, 2004). Além disso, as lesões neurológicas da hanseníase podem ser confundidas com: meralgia parestésica (Síndrome de Bernhardt), neuropatia alcoólica, neuropatia diabética, síndrome do túnel do carpo e lesões por esforços repetitivos (BRASIL,2002b).

O nervo periférico é composto por fibras (unidades axônio-célula de Schwann) mielinizadas e não mielinizadas de vários tamanhos, agrupadas em fascículos que estão envolvidos pelo perineuro, um denso tecido conjuntivo com vasos sanguíneos (Figura 1). O tronco nervoso é formado por diversos fascículos. O número de fascículos no nervo pode variar no curso de seu trajeto na pele. A hanseníase pode afetar ramos cutâneos ou troncos nervosos, de maneira isolada ou múltipla (BRASIL, 2002). O dano neurológico pode ficar limitado apenas a um tronco nervoso, nas chamadas mononeuropatias, comprometer mais de um tronco nervoso de forma assimétrica, caracterizando a mononeuropatia múltipla ou, em raros casos, comprometer os troncos nervosos distais de forma simétrica, sob a forma de polineuropatia (SALES et al., 2004). Em qualquer destas formas clínicas o acometimento é inicialmente de fibras finas, portanto, sensitivo. Se o processo da lesão neural não for interrompido, haverá acometimento das fibras grossas, e, conseqüentemente dano motor (SALES et al., 2004).

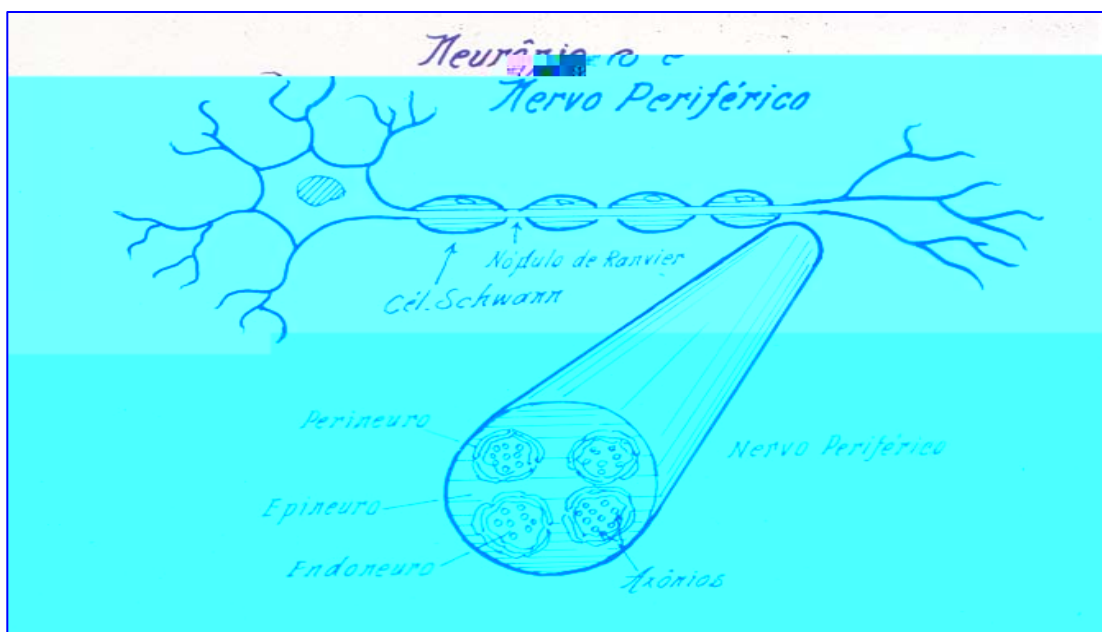


Figura 1. Esquema do nervo periférico
Fonte: Joel Sampaio Antunes

A invasão das células de Schwann deve ser o passo precoce e crucial para a perda sensitiva e motora (RAMBUKKANA, 2000). A célula de Schwann parece ser o hospedeiro ideal para a multiplicação e sobrevivência do bacilo, já que possui vida média longa e a fagocitose não é sua atividade primordial (RAMBUKKANA et al apud MONTAGNA, 2005).

O bacilo pode penetrar no nervo por quatro vias diferentes. A forma mais provável é aquela através da corrente sanguínea via capilares intraneurais, já que bacilemia é vista em todas as formas da doença. Além disso, pode entrar no corpo através dos filetes nervosos da derme e se disseminar centripetamente ao longo do axônio; ou ainda entrar na pele e ser fagocitado pelas células de Schwann na derme superior. Desta forma, ficam protegidos do sistema imune, se multiplicam no interior das células e movimentam-se ao longo do nervo de uma célula de Schwann para outra por contigüidade. Por último existe a hipótese dos macrófagos da derme superior capturarem os bacilos e estas células agregarem-se ao redor das estruturas anexiais da pele incluindo os filamentos nervosos.

O *M. leprae* ataca as fibras do sistema nervoso periférico sensitivo, motor e autônomo. Entre as manifestações autonômicas destaca-se a perda da

sudorese e alteração da prova da histamina. A reação da pele normal à histamina é uma resposta vasomotora e caracteriza-se por: eritema inicial, eritema reflexo secundário e surgimento de pápula edematosa. Lewis demonstrou que a tríplice resposta é uma reação normal da pele, desencadeada pelos mais variados estímulos como calor, frio, picada de inseto, e que necessita da integridade dos nervos cutâneos para ser completa. Na hanseníase, a prova é incompleta já que o eritema reflexo secundário está ausente (CAMPOS, 1935). Esta prova é um método diagnóstico valioso, já que apresenta manejo fácil, leitura imediata e baixo custo. Além disso, pode ser de grande auxílio no diagnóstico das formas precoces da hanseníase.

O acometimento das fibras nervosas cutâneas resulta na perda da sensibilidade à dor, ao frio, ao calor e, mais tardiamente, também ao tato. Quando há lesão do tronco dos nervos periféricos, há acometimento sensitivo e motor no território do nervo afetado, resultando em perda de todas as formas de sensibilidade além de perda da força e atrofia muscular. (BRASIL, 2002a).

Sabe-se, também, que no trajeto do nervo periférico, encontram-se alteradas apenas as ramificações que se dirigem para a pele comprometida. Verifica-se então que o nervo não é comprometido em toda sua extensão, mas só em algumas partes e principalmente naquelas que são mais expostas ao traumatismo. A afinidade do *M. leprae* pelas células de Schwann e sua predileção para as partes mais frias do corpo faz com que certos segmentos dos troncos nervosos fiquem mais vulneráveis (OOI & SRINIVASAN, 2004). Os nervos mais freqüentemente envolvidos são troncos nervosos mistos das extremidades superior e inferior. Estes locais específicos são: nervo ulnar na região do epicôndilo medial; nervo mediano na região distal do antebraço no

túnel do carpo; nervo radial no punho; nervo fibular (ou peroneal comum) na cabeça da fíbula e no tornozelo; nervo sural (Figura 2). No entanto, cabe assinalar que qualquer nervo periférico pode ser comprometido (SALES et al., 2004).

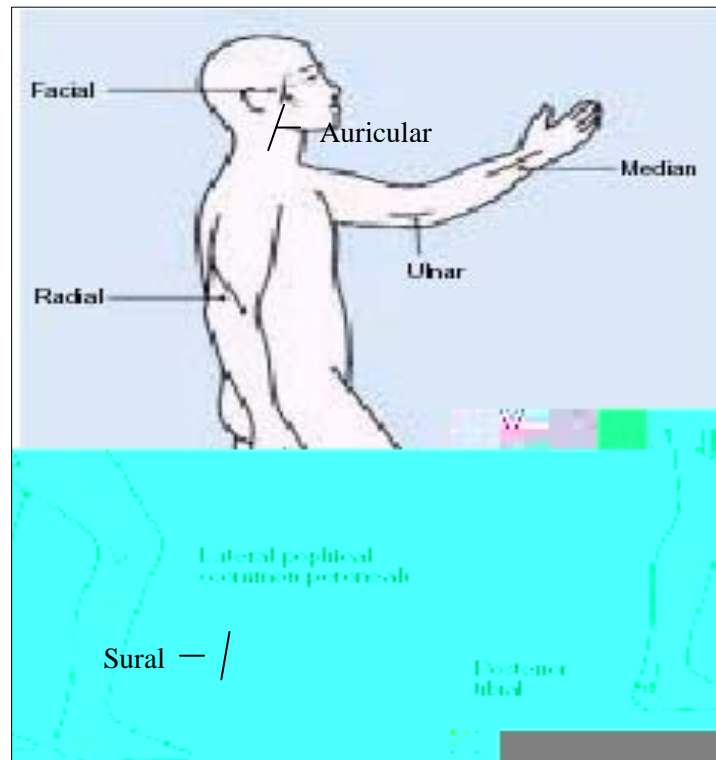


Figura 2. Sítios comuns de dano neural.

Fonte: *Leprosy for medical practitioners and paramedical workers, Seventh edition, 2002.*

Forma Neural Pura

Como dito anteriormente, o envolvimento da pele e dos nervos usualmente ocorre simultaneamente na hanseníase. Entretanto, pode haver comprometimento neural sem qualquer evidência ou história de lesões cutâneas. Esta forma da doença é chamada de *lepra* neurítica (neurítica primária, neural pura, polineurítica) e tem sua incidência variando de 1% a 16% nos pacientes com hanseníase numa população endêmica (SKACEL et al., 2000). Cochrane et al e Noordeen preferem o termo neurítico a polineurítico, já que a maioria dos casos se apresenta com o envolvimento de um único nervo

periférico. Apesar da falta de dados epidemiológicos no Brasil, sabe-se que não é tão incomum e, quando suspeita, sempre apresenta dificuldades no diagnóstico, particularmente em serviços onde biopsia de nervo e eletroneuromiografia não são realizadas (GARBINO et al., 2004).

Segundo Freitas et al, a apresentação clínica mais comum é a mononeurite, sendo o nervo ulnar o mais comumente afetado (FREITAS et al., 2003). Outros autores também encontraram um acometimento maior dos nervos das extremidades superiores, sendo o principal, o ulnar (KAUR et al., 1991; KUMAR et al., 2004). Noordeen, entretanto, observou um acometimento maior do nervo fibular comum (NOORDEEN, 1972). De fato, a predominância do acometimento do nervo ulnar na FNP é similar ao observado em outras formas clínicas (GIRDHAR,1996). Todavia, o número de nervos clinicamente envolvidos, é muito variável entre os pacientes com FNP. Alguns estudos demonstraram a predominância do envolvimento de dois ou mais nervos na mesma extremidade, a mononeuropatia múltipla (MAHAJAN et al.,1996; KUMAR et al.,2004), enquanto outros observaram o acometimento de um único nervo, a chamada mononeuropatia simples (UPLEKAR & ANTIA, 1986; KUMAR et al., 2004). Vale a pena lembrar que, embora muito raramente, a FNP pode se apresentar com formação de abscesso no nervo (LAXMISHA et al., 2004).

Os homens são significativamente mais afetados que as mulheres e a FNP se manifesta principalmente dos 20 aos 40 anos de idade (GIRDHAR, 1996). O comprometimento da sensibilidade representado na forma de parestesia, hipoestesia, anestesia térmica e dolorosa, dor ao longo da distribuição do nervo afetado e espessamento do nervo são os sinais e sintomas mais comuns da

FNP (RODRIGUEZ et al., 1993). Entretanto, embora sugestivos de hanseníase pode haver um retardo no diagnóstico, pois a maioria dos pacientes tende a ignorar os sintomas sensitivos até que ocorra um dano neurológico considerável (GIRDHAR, 1996; MAHAJAN, 1996). Por essa razão, o déficit motor é comum na FNP e, conseqüentemente, é alta a incidência de deformidades (JENKINS, 1990; GIRDHAR, 1996; MAHAJAN, 1996).

No estudo de Girdhar (1996), em pacientes não tratados, a média de duração da doença desde o início dos sintomas até o diagnóstico foi de 30 meses (variando de 2 a 96 meses). Contudo, uma pequena percentagem de pacientes, pode procurar auxílio médico mais precocemente devido à presença de dor neural, deformidades secundárias à perda sensitiva ou paralisias (GIRDHAR, 1996).

Uma outra característica importante da FNP é a negatividade do exame baciloscópico da linfa (PANNIKAR, 1983; TALWAR, 1992; GIRDHAR, 1996; KUMAR et al., 2004). Kumar et al, encontraram IB negativo em todos os sítios testados, incluindo a área da pele com anestesia, em sessenta e cinco pacientes da FNP (KUMAR et al., 2004). Outros estudos também destacaram a negatividade do IB em todos os pacientes diagnosticados como FNP (UPLEKAR & ANTIA, 1986; MAHAJAN et al.,1996).

Em relação ao Teste de Mitsuda, muitos pacientes apresentam positividade e, convencionalmente, são incluídos no pólo tuberculóide da hanseníase (PANNIKAR et al.,1983; KAUR et al., 1991). Entretanto, Mishra et al observaram resposta negativa ao Teste de Mitsuda em 10 de 12 pacientes estudados (MISHRA et al., 1995).

A avaliação eletrofisiológica nos pacientes neuríticos contribui na compreensão do comprometimento neurológico da doença, além de servir como indicador da resposta ao tratamento. O padrão axonal é o mais comumente observado na eletroneuromiografia e apresenta uma correlação com a perda de fibras mielinizadas dos nervos periféricos. (JARDIM et al., 2004). James & Falck afirmam que os achados do estudo da condução nervosa são utilizados para estabelecer a evolução eletrodiagnóstica e classificar como: a)- normal; b)- comprometimento axonal (quando existe queda da amplitude do potencial de ação sensitivo); c)- comprometimento desmielinizante (quando ocorre redução da velocidade de condução nervosa sensitiva ou motora); d) - misto quando existe comprometimento axonal e desmielinizante (JAMES & FALCK apud JARDIM, 2004).

A avaliação do grau de incapacidade física apresentado por um caso novo de hanseníase é padronizada nacionalmente (ficha em anexo) e permite inferir se o diagnóstico é ou não tardio. A proporção de novos casos detectados com deformidades é um indicador da magnitude da prevalência oculta da doença (FERREIRA et al., 2000). Apesar de não se saber ao certo qual é o percentual de casos de FNP entre os 7% de casos novos já exibindo deformidades anualmente no Brasil, por certo a participação dos mesmos existe, tendo em vista os aspectos clínicos acima observados. Sendo assim, o conhecimento aprofundado da FNP representa um desafio para os programas de eliminação e merece atenção especial, a fim de reduzir o volume de incapacidades físicas (KUMAR et al., 2004).

Alguns autores acreditam que o diagnóstico definitivo da FNP só é possível através da biopsia de nervo (JACOB & MATHAI, 1988). Outros estudos,

contudo, têm demonstrado a importância de realizar a biópsia de pele de uma área com alteração de sensibilidade (hipoestesia e/ou anestesia), no diagnóstico da FNP. Pannikar e colaboradores confirmaram o diagnóstico através da biópsia cutânea em 14 dos 17 pacientes neuríticos estudados. Os achados eram característicos das formas indeterminada, BT e BL (PANNIKAR, 1983). Mais tarde, Suneetha e colaboradores, encontraram alterações específicas causadas pela hanseníase em 32,1% (63) dos 196 pacientes estudados. Em 49% (96) dos casos foi observada a presença de infiltrado inflamatório linfocitário perivascular e perianexial, além do aumento da celularidade de alguns nervos dérmicos (SUNEETHA et al., 1998).

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo Geral

Identificar alterações histopatológicas compatíveis com hanseníase na pele com alteração de sensibilidade, em pacientes com sinais e sintomas clínicos de neuropatia periférica, sem evidência ou história de lesões cutâneas.

3.2- Objetivos Específicos

Analisar as alterações histológicas das biopsias de pele de áreas com alteração de sensibilidade.

Correlacionar os achados da pele com os achados das biopsias de nervo, dos mesmos pacientes.

4-METODOLOGIA

4.1- Tipo de estudo: Trata-se de um estudo descritivo, de série de casos.

4.2- Local do estudo: Os 42 pacientes incluídos no trabalho foram acompanhados no Ambulatório Souza Araújo, Laboratório de Hanseníase, Departamento de Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz. Este ambulatório é centro de Referência Nacional para a hanseníase.

4.3- Critérios de inclusão: Foram incluídos no estudo, pacientes com suspeita clínica da FNP, que procuraram atendimento ambulatorial no período de setembro de 1990 a outubro de 2001 e preencheram os critérios adotados. Os sintomas clínicos considerados para a inclusão dos pacientes foram:

- Sinais e sintomas sugestivos de neurite periférica: parestesia, dor ao longo da distribuição do nervo e espessamento do nervo.
- Sintomas sugestivos de déficit sensitivo: perda ou prejuízo da sensibilidade cutânea como, por exemplo, o surgimento de bolhas espontâneas.
- Sinais sugestivos de déficit motor: paralisia e deformidades.
- Sinais sugestivos de alterações tróficas: perda da sudorese, úlceras, xerodermia e rarefação de pelos.

4.4- Critérios de exclusão: Os pacientes foram considerados inelegíveis para o estudo se apresentassem:

- Lesões cutâneas visíveis tais como manchas e placas hipocrômicas ou hiperocrômicas.
- Exame baciloscópico de linfa positivo.

- Tratamento prévio com poliquimioterapia para hanseníase.

4.5- Aspectos éticos: O estudo foi projetado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde) e foi submetido ao Comitê de Ética da FIOCRUZ. Todos os 42 pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

4.6- Avaliação clínica e laboratorial: Todos os 42 pacientes foram submetidos aos procedimentos de rotina do ambulatório para investigação da forma neural pura. Os procedimentos realizados foram os seguintes:

4.6.1- Exame dermatológico: Foi realizado pelos dermatologistas do Ambulatório para garantir a ausência de lesões cutâneas da hanseníase.

4.6.2- Exame neurológico: Foi realizado pela equipe de Neurologia do ambulatório, com especial atenção aos nervos periféricos. Os nervos são examinados através da palpação para verificação do tamanho, consistência e presença de dor.

A sensibilidade tátil é testada usando monofilamentos de Semmes-Weinstein de cinco diferentes aplicações de força, e as diferentes respostas sensitivas são mapeadas pela cor correspondente. Confere-se um escore de acordo com sítios dermatológicos testados, sendo os seguintes pontos para os filamentos: 5- verde; 4- azul; 3-roxo; 2-laranja; 1-vermelho; e zero para anestesia tátil.

A avaliação da sensibilidade dolorosa é testada através de material pontiagudo, sendo fornecido um escore, utilizando-se 2 para a sensibilidade dolorosa normal, 1 para áreas hipoestésicas e zero para áreas com anestesia dolorosa.

A sensibilidade térmica é testada utilizando-se um metal resfriado, sendo fornecido o mesmo escore anteriormente citado para a sensibilidade dolorosa,

2, 1 e 0, respectivamente, para áreas com sensibilidade normal, hipoestésica e com anestesia térmica. São avaliadas áreas inervadas por diferentes nervos, somando um total de 13 regiões; e um total de 26, quando somados os lados direito e esquerdo. O escore sensitivo máximo é de 2 pontos, ou seja, considerado como comprometimento sensitivo escore < 234.

A força é testada de acordo com a escala do “Medical Research Council (MRC)” do “Aids to examination of the peripheral nervous system”:

0 = paralisia completa;

1 = movimento muscular sem movimento articular;

2 = movimento articular, mas não vence a gravidade;

3 = vence a gravidade, mas não vence a resistência;

4 = vence a resistência, mas a força está reduzida; e

5 = força normal.

Os nervos examinados são: radial, ulnar, mediano, fibular e tibial posterior. É dado um escore de déficit de força muscular de 0 a 5 para cada músculo estudado, sendo o escore máximo de 80 pontos, ou seja, considerado como comprometimento motor escore < 80.

4.6.3- Exame eletroneuromiográfico: é realizada em aparelho Nihon-Koden – Neuropack 2. A temperatura da sala é mantida entre 20-23⁰ C. Embora a temperatura cutânea não seja monitorizada, sempre que uma latência alterada é obtida, o membro examinado é aquecido e reexaminado. A pele é limpa com álcool hidratado, para eliminação da oleosidade. Em todos os pacientes são examinados nervos sensitivos e motores.

O exame da neurocondução sensitiva consiste nas medidas das latências distais (LD), amplitudes dos potenciais de ação sensitivo (PANS) e velocidade

de condução nervosa (VCN) dos nervos: medianos, ulnares e radiais nos membros superiores; fibulares e surais nos membros inferiores. Este exame foi realizado pela equipe de Neurologia do Ambulatório em 37 dos 42 pacientes deste estudo.

4.6.4- Avaliação Fisioterápica. É realizada uma avaliação da existência de lesões físicas identificadas como incapacidade, determinando-se o grau, segundo o formulário do Serviço adaptado da OMS (1987) e do Ministério da Saúde (1999/2001).

Grau 0: normal

Grau 1: hipoestesia: resposta negativa aos filamentos de Semmes-Weinstein de 0,05 a 300 gramas (verde, azul, lilás, laranja).

Grau 2: deformidade visível, isto é, úlceras, garra, mão ou pé caído, anquilose, absorção, amiotrofia, ectrópio, lagofalmo, triquíase, opacidade corneana.

4.6.5- Teste de Mitsuda – Não é diagnóstico da doença, mas permite a avaliação imunológica dos pacientes frente ao bacilo e, portanto, faz parte da rotina do Ambulatório Souza Araújo, de pesquisa em hanseníase. É realizado por injeção intradérmica de 0,1ml de solução suspensão de *M. leprae* mortos pelo calor, com leitura em 21 a 28 dias após a inoculação. Atualmente é considerado positivo quando ocorre a presença de pápula maior ou igual a 5 mm de diâmetro.

4.6.6- Índice baciloscópio (IB) - A colheita do material para exame bacteriológico e determinação do índice baciloscópio (IB) foram realizados por técnicos especializados, de acordo com a técnica padronizada pela OMS. Sua leitura obedece a uma gradação em cruces seguindo a Escala Logarítmica de Ridley (Brasil, 1994). O material é colhido em 6 locais: lóbulos auriculares direito e esquerdo, cotovelos direito e esquerdo, joelho direito e de uma lesão cutânea. O material é corado pela técnica de Ziehl Nielsen para pesquisa de bacilos álcool - ácido resistentes (BAAR).

4.6.7- Exame histopatológico

Biopsia de nervo: O sítio do procedimento cirúrgico (nervos sensitivos que apresentavam comprometimento clínico e ausência de resposta na eletroneuromiografia) dependeu do nervo afetado: ramo cutâneo dorsal do nervo ulnar, na face dorsal da mão, nervo sural na face lateral do tornozelo, e nervo fibular superficial na face lateral da perna. Este exame foi realizado pela neurologista Márcia Maria Jardim. Apenas um paciente não pode ser submetido à biopsia de nervo. Este procedimento sempre deixa a área correspondente ao nervo biopsiado com anestesia. Em raros casos, como no ramo do ulnar, pode ocorrer a recuperação da sensibilidade. Na nossa casuística não foi observada a presença de dor neuropática após o exame. As biopsias foram classificadas de acordo com os seguintes critérios:

Hanseníase neurítica – infiltrado inflamatório em qualquer camada do fascículo do nervo e coloração de Wade positivo.

Consistente com hanseníase neurítica – granulomas epitelióides com ou sem necrose caseosa e ausência de bacilos.

Alteração inflamatória não específica – células inflamatórias mononucleares (macrófagos e linfócitos) dentro do fascículo e/ou áreas de fibrose e perda de fibras nervosas na ausência de bacilos.

Normal – histologia normal do nervo.

Biopsia de pele: O local escolhido para biopsia apresentava alteração de sensibilidade detectada pelo exame clínico sem a presença de qualquer lesão como mácula, placa ou nódulo. Também foi realizada biopsia de pele na área próxima ao nervo afetado. Todos os pacientes deste estudo foram submetidos à biopsia de pele.

As amostras foram rotineiramente processadas, embebidas em parafina e coradas com hematoxilina-eosina (dois cortes para cada paciente), e modificação de Wade do método de Ziehl-Nielsen para detecção de bacilos (dois a quatro cortes), e classificadas de acordo com os seguintes critérios:

Hanseníase Indeterminada – presença de infiltrado inflamatório de intensidade leve a moderada em toda a extensão da derme, constituído de linfócitos e macrófagos ao redor de anexos e filetes nervosos, por vezes com espessamento do perineuro, com ou sem a presença de bacilos.

Hanseníase Borderline Tuberculóide – granulomas epitelióides circundando vasos, anexos ou ramúsculos nervosos, com ou sem a presença de bacilos.

Inflamação Inespecífica – raras células inflamatórias (linfócitos e histiócitos) circundando vasos sanguíneos congestos principalmente na derme superficial.

Normal – avaliação histológica normal.

4.6.8- Classificação final: Todos os 42 pacientes deste estudo foram classificados clinicamente como PB em decorrência da ausência de lesões cutâneas e da baciloscopia negativa, independente do número de nervos espessados ao exame clínico. De acordo com esses critérios os pacientes foram tratados com a PQT para hanseníase paucibacilar (rifampicina, 600mg dose mensal supervisionada, e dapsona, 100mg em dose diária) durante 6 meses.

5 - RESULTADOS

5.1-Dados clínicos

Os pacientes envolvidos neste estudo, que preencheram os critérios de inclusão para a FNP da hanseníase, compreendiam trinta e um homens (73,8%) e onze mulheres (26,2%) com idades variando de dezesseis a setenta e nove anos (média de 42,6 anos). A duração dos sintomas apresentados pelos pacientes variou de 3 a 84 meses antes do diagnóstico definitivo. Os sinais e sintomas típicos encontrados foram espessamento dos nervos (81%), parestesias (47,6%), dor neural (9,52%), déficit motor (9,52%) e deformidades como mão em garra e pé caído (21,4%). A avaliação do grau de incapacidade demonstrou oito pacientes (19%) com grau 0, sete (16,8%) com grau 1 e vinte e sete (64,2%) com grau 2 (tabela 1). O exame eletroneuromiográfico revelou mononeuropatia múltipla axonal em 62% dos pacientes e mononeuropatia simples em 29,7%. Apenas dois pacientes apresentaram um padrão desmielinizante e um apresentou padrão de mononeuropatia mista (tabela 2).

Ao exame clínico, quinze pacientes apresentavam espessamento de apenas um nervo, dezenove tinham acometimento de dois ou mais nervos e oito sem espessamento. Os nervos mais freqüentemente acometidos foram o ulnar e o fibular comum.

A resposta ao teste de Mitsuda foi positiva em vinte e quatro pacientes e negativa em dezoito. A tabela 3 mostra os resultados do teste correlacionados com a classificação histológica da pele.

Tabela 1. Grau de incapacidade dos pacientes com a forma neural pura.

Histopatologia da pele	Grau de incapacidade			Total
	0	1	2	
Indeterminada	1	2	4	7
Borderline tuberculóide	2	1	3	6
Inespecífica	3	1	10	14
Normal	2	3	10	15
Total (%)	8(19%)	7(16,8%)	27(64,2%)	42

Fonte: Banco de Dados/ Laboratório de Hanseníase/ Fiocruz

Tabela 2. Resultado da eletroneuromiografia nos pacientes com a forma neural pura.

Histopatologia da pele	Eletroneuromiografia				Total
	Mononeuropatia múltipla axonal	Mononeuropatia axonal	Mononeuropatia desmielinizante	Mononeuropatia mista	
Indeterminada	3	3	-	-	6
Borderline tuberculóide	4	1	1	-	6
Inespecífica	10	1	-	1	12
Normal	6	6	1	-	13
Total (%)	23 (62,6%)	11(29,7%)	2(5,4%)	1(2,7%)	37

*Cinco pacientes não realizaram a eletroneuromiografia

Fonte: Banco de Dados/ Laboratório de Hanseníase/ Fiocruz

Tabela 3. Resposta ao Teste de Mitsuda nos pacientes com a forma neural pura

Histopatologia da pele	Teste de Mitsuda		Total
	Negativo	Positivo	
Indeterminada	7	0	7
Borderline tuberculóide	1	5	6
Inespecífica	5	9	14
Normal	5	10	15
Total	18 (43%)	24 (57%)	42

Fonte: Banco de Dados/ Laboratório de Hanseníase/ Fiocruz

5.2- Dados histopatológicos

Em sete biopsias de pele foram identificados critérios para o diagnóstico de hanseníase indeterminada. Nestes casos, os nervos dérmicos profundos estavam freqüentemente aumentados, revelando infiltração intraneural por linfócitos e macrófagos e laminação do perineuro em um ou mais filetes (figura 1A, 1B e 2A). Além disso, havia infiltrado inflamatório discreto perivascular e perianexial em todos os casos. BAAR foram detectados em cinco dos casos indeterminados, principalmente nos nervos e dentro de macrófagos (figura 2B e tabela 4).

O diagnóstico de hanseníase borderline tuberculóide foi possível em seis pacientes devido à presença de granulomas epitelióides envolvendo estruturas anexiais e ramúsculos nervosos na derme (figura 3A). Em todos eles, a epiderme estava algo atrófica. Não foi detectado BAAR em nenhum caso.

Em quatorze amostras de pele foram observadas alterações inflamatórias inespecíficas, com presença de pequena quantidade de linfócitos e histiócitos, principalmente na derme superficial (figura 4A e 4B).

As quinze biopsias restantes não mostraram qualquer evidência de inflamação na derme e foram consideradas dentro dos parâmetros normais (figura 4C).

A tabela 5 mostra o resumo dos resultados mencionados acima em comparação com as biopsias de nervo.

Tabela 4. Resultado da pesquisa de bacilos na pele dos pacientes com a forma neural pura classificados como forma indeterminada.

Pacientes	BAAR na pele	
	presente	ausente
2	+	
5		-
6		-
8	+	
13	+	
17	+	
31	+	

Fonte: Banco de Dados/ Laboratório de Hanseníase/ Fiocruz

Tabela 5. Correlação entre os achados histopatológicos da pele e do nervo nos pacientes com a forma neural pura.

Biopsia de pele	Biopsia de nervo				Total
	Hanseníase neurítica	Compatível com hanseníase	Inespecífica	Normal	
Indeterminada	6*	-	1	-	7 (16,7%)
Borderline tuberculóide	-	4	2	-	6 (14,2%)
Inespecífica	-	1	10	3	14 (33,4%)
Normal	1	-	11	3	15 (35,7%)
Total	6	5	24	6	42 (100%)

*Um paciente não fez a biopsia de nervo

Fonte: Banco de Dados/Ambulatório Souza Araújo

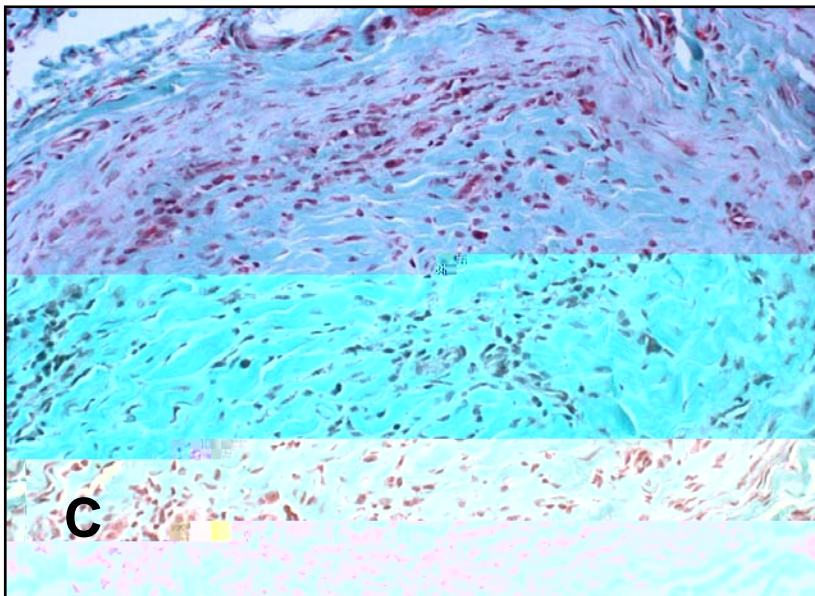
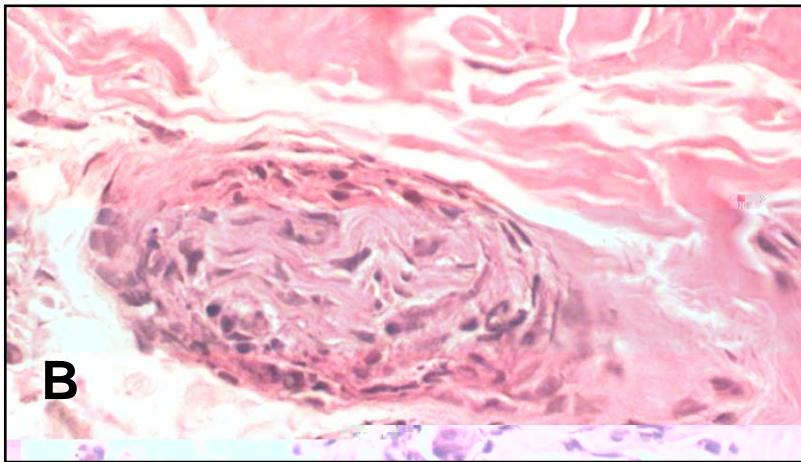
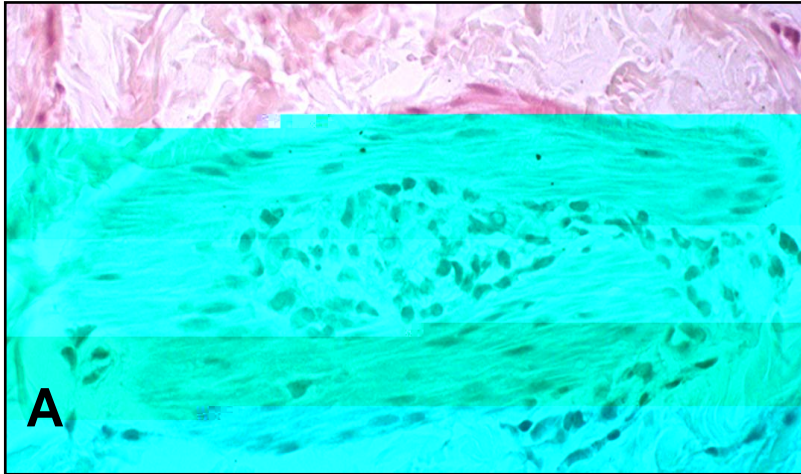


Figura 1 – A, B, C – Aspecto histológico da pele e do nervo do paciente 13.

A - Forma indeterminada - presença de infiltrado inflamatório ao redor e dentro do músculo eretor do pelo (HE, X100).

B - Forma indeterminada - Filete nervoso na derme profunda com infiltração (HE, X 400).

C- Biopsia de nervo - Fibrose e perda axonal quase completa (Gomori, X 200).

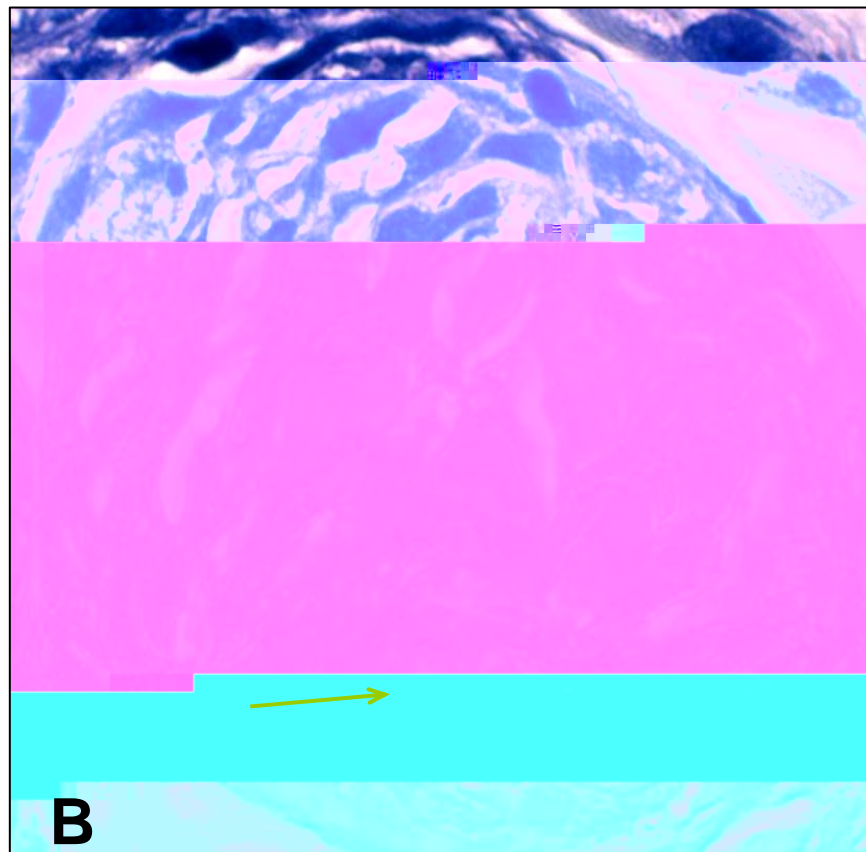
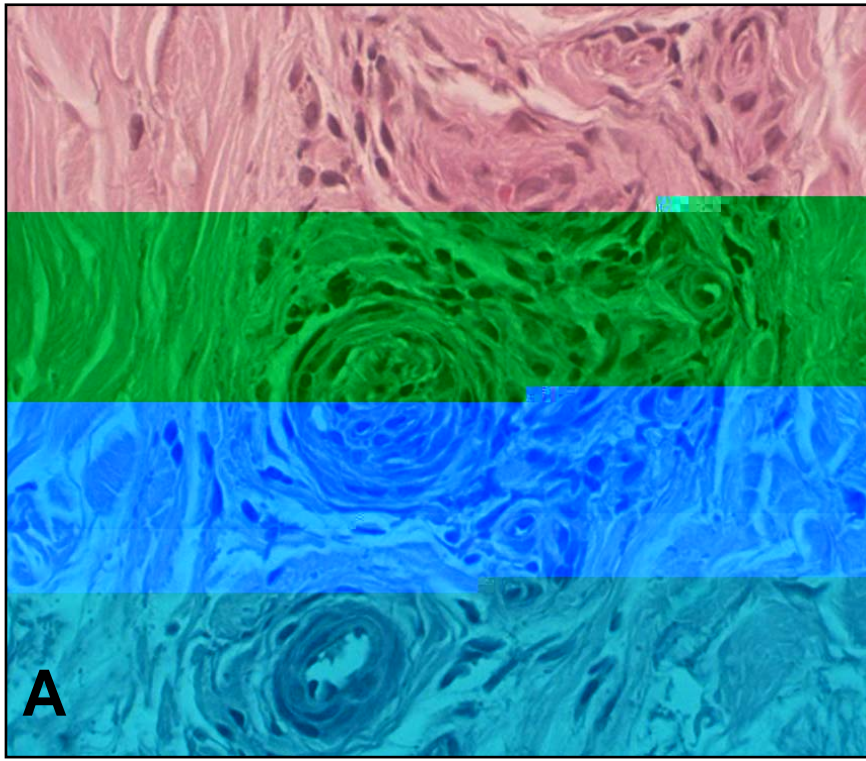


Figura 2 – A, B - Forma Indeterminada

A – Paciente 2 - Infiltrado inflamatório perivascular e perianexial. Presença de laminação do perineuro (HE, X400).

B – Mesmo paciente – Presença de bacilos (seta) (WadeX1000).

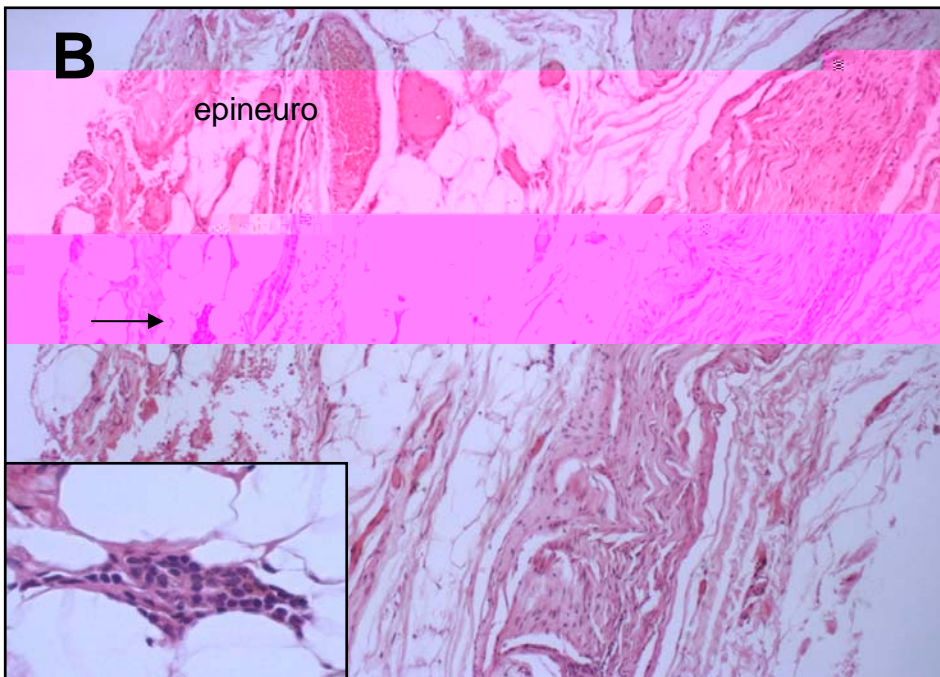
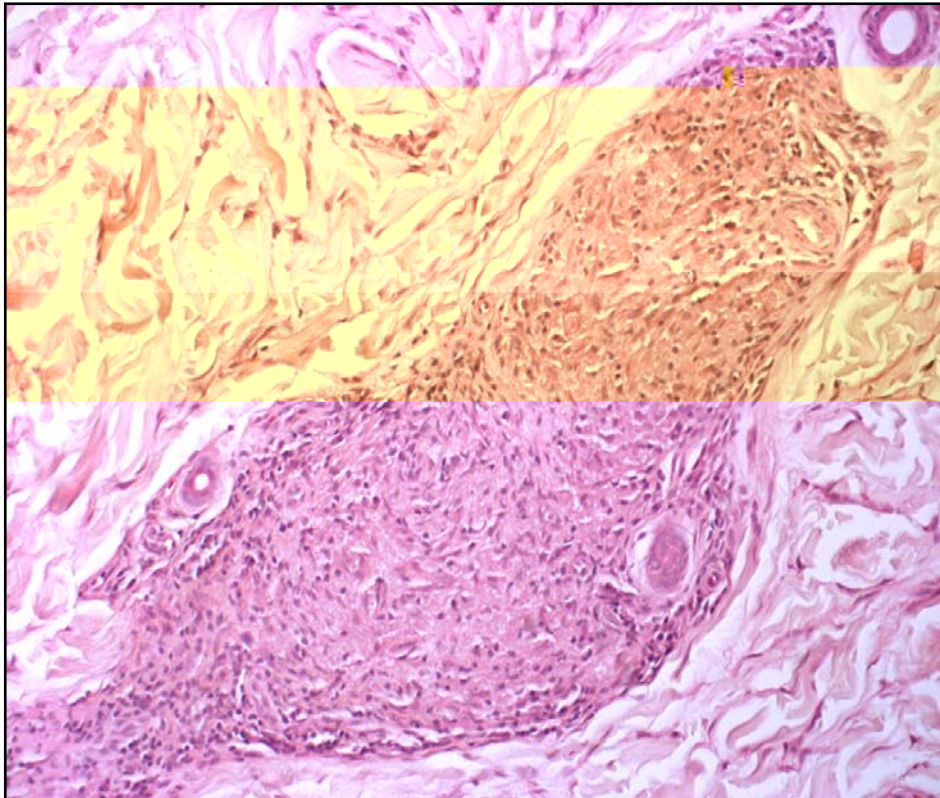


Figura 3 – A, B- Aspecto histológico da pele e do nervo do paciente 33.
A - Forma borderline tuberculóide – granuloma envolvendo vasos e nervos (HE, X 200).
B - Biopsia de nervo classificada como inespecífica – presença de infiltrado inflamatório no epineuro (seta e detalhe) (HE, X 200).

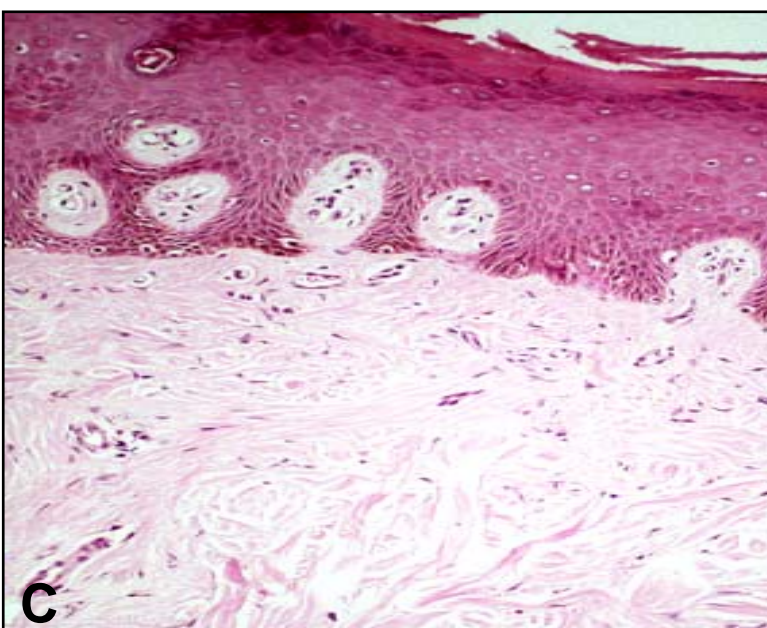
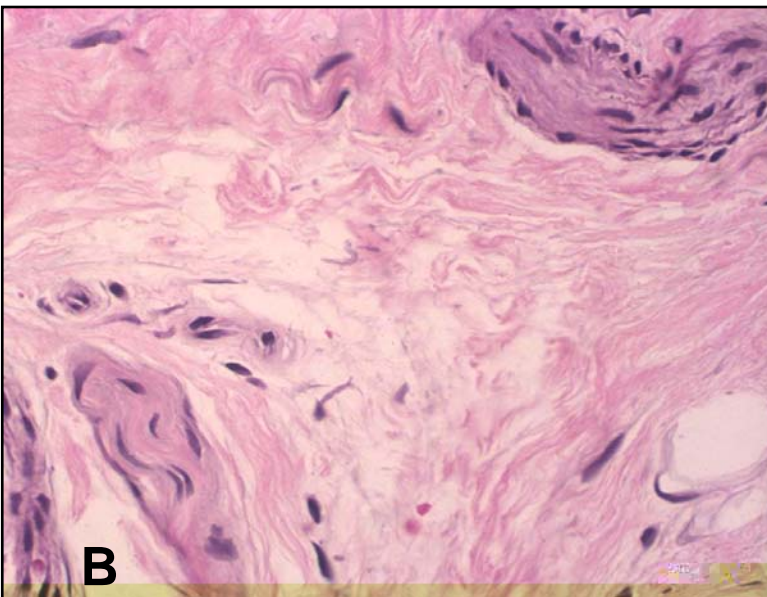
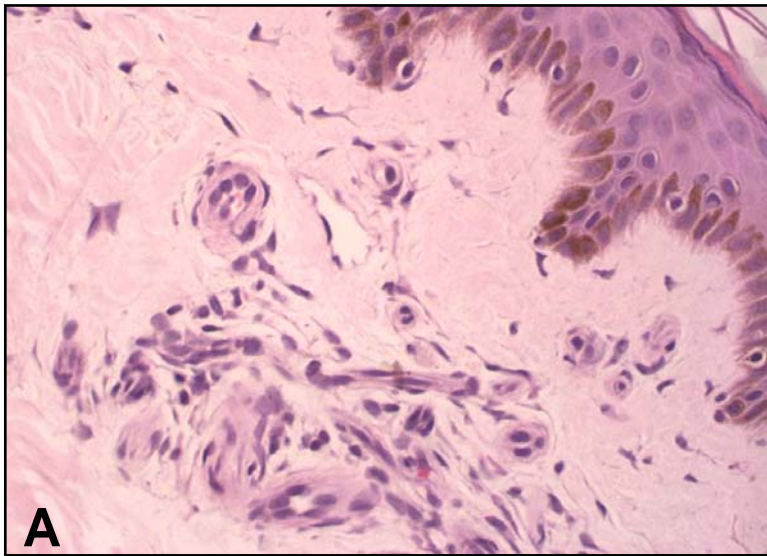


Figura 4 – A, B, C – Biopsia de pele.

A, B - Pele classificada como inespecífica – (A) Presença de discreto infiltrado inflamatório perivascular na derme superficial (HE x400). (B) Filetes nervosos livres na derme profunda (HE X400).

C - Pele normal (HE, X 200).

6- DISCUSSÃO

6.1-Aspectos Clínicos Gerais

Sabe-se que a hanseníase afeta mais homens que mulheres na proporção de 2:1 (BRYCESON & PFALTZGRAFF, 1990; BRITTON & LOCKWOOD, 2004). Neste estudo, observou-se uma proporção de aproximadamente 2,8: 1, coincidindo com outros trabalhos relacionados à FNP da hanseníase (NOORDEEN,1972; SKACEL et al., 2000; KUMAR et al., 2004). Uma variação do tempo do início dos sintomas de 3 a 84 meses (média de 23 meses) foi encontrada, não diferindo muito do estudo de Girdhar que observou uma variação de 30 meses. Este retardo no diagnóstico da FNP provavelmente implica numa frequência maior de deformidades, daí a importância do seu reconhecimento precoce (KUMAR et al., 2004). Na nossa casuística, verificou-se a presença de deformidades graves em 64,2% dos indivíduos que já apresentavam grau 2 de incapacidade no momento do exame clínico inicial. Embora o grau de incapacidade possa variar em diferentes centros, uma alta taxa de deformidades na FNP tem sido observada em outros estudos como o de Kaur et al e Mahajan et al que mostraram taxas de 31,5% e 48,6% respectivamente (KUMAR et al., 2004). Talvez o número elevado de incapacidades encontrado, seja ainda devido à dificuldade no diagnóstico desta forma clínica, que pode ser explicado pelo não reconhecimento dos sintomas iniciais pelos pacientes ou a não valorização das queixas neurológicas incipientes pelos médicos.

A dor neural não foi um sintoma comum na apresentação da doença. Jardim

também encontrou uma taxa baixa (12%) de dor neural como queixa inicial (JARDIM, 2004). Talvez a explicação esteja no fato de que o *M. leprae* pode causar comprometimento do nervo de forma silenciosa, a chamada neurite silenciosa (BRASIL, 2002). A presença de parestesias foi o sintoma inicial mais freqüente nos nossos pacientes. Skacel et al., também observaram parestesia em 63% dos 44 pacientes estudados. É importante assinalar que o achado de parestesia não significa obrigatoriamente a presença de déficit sensitivo. Entretanto, na nossa casuística, todos os pacientes apresentaram déficit sensitivo ao exame neurológico. O déficit motor, representado pela presença de paresia, não foi um sintoma predominante. Alguns autores consideram o dano motor na FNP mais comum que a perda sensitiva (JENKINS et al.,1990; MAHAJAN et al.,1996; SKACEL et al.,2000). Todavia, outros autores acreditam que o acometimento da função sensitiva ocorre antes do prejuízo motor (RODRIGUEZ et al., 1993; GIRDHAR, 1996). O espessamento de um único tronco nervoso estava presente em 15 pacientes (35,7%), enquanto o espessamento de dois ou mais nervos foi observado em 19 (45,2%) pacientes. Apesar da ausência de espessamento neural ao exame clínico em oito pacientes (19%), os mesmos exibiram padrão de acometimento axonal na eletroneuromiografia. Nossos achados estão de acordo com outros da literatura referentes ao espessamento dos nervos (PANNIKAR et al.,1983; UPLEKAR & ANTIA, 1988; JARDIM, 2004). Pannikar observou espessamento dos nervos periféricos em 13 dos 17 casos da FNP. Quatro dos seus pacientes não exibiam espessamento neural clínico e tiveram o diagnóstico de hanseníase confirmado pela histopatologia da pele correspondente ao nervo afetado. Vale a pena lembrar que o achado isolado de espessamento neural pode não ser

específico de hanseníase. O aumento do nervo periférico à palpação pode ser visto em outras patologias neurológicas e até mesmo em indivíduos normais que têm seus nervos expostos a trauma constante (SKACEL et al., 2000).

Em relação à eletroneuromiografia, a maioria (62%) dos nossos pacientes apresentou um padrão de acometimento axonal na forma de mononeuropatia múltipla, que corroborou o diagnóstico. Jardim et al, também documentaram nos pacientes neuríticos a mononeuropatia múltipla axonal como o padrão mais freqüente, seguida da mononeuropatia axonal (JARDIM et al, 2003). Os estudos eletrofisiológicos, na neuropatia hanseniana, revelam disfunção sensitiva e motora dos nervos afetados, usualmente com desmielinização no início da doença e alterações sugestivas de dano axonal numa fase mais avançada da mesma (OOI & SRINIVASAN, 2004). Outros estudos da condução nervosa demonstraram que os pacientes da FNP têm velocidade de condução anormalmente lenta sugestiva de degeneração axonal. Contudo, estas alterações não são específicas (JARDIM, 2004). Além disso, Tzourio et al, acreditam que não existe correlação entre os sintomas neurológicos e a eletroneuromiografia nos pacientes com hanseníase (JARDIM, 2004 apud TZOURIO et al., 1992). Sendo assim, podemos concluir que os achados da eletroneuromiografia não confirmam isoladamente o diagnóstico e, sim, auxiliam na identificação da neuropatia.

A resposta ao teste de Mitsuda foi positiva em 57% dos nossos casos. Em contrapartida, Pannikar encontrou positividade em 94% dos 17 pacientes da FNP. Esta discordância pode ser explicada pela diferença na constituição antigênica utilizada no teste, ou ainda no critério usado para medir a reação. O teste de Mitsuda não é decisivo para o diagnóstico de hanseníase mas

certamente foi importante para demonstrar que os pacientes da FNP não são imunologicamente semelhantes. Vale ressaltar que todos os pacientes da nossa casuística, classificados como tendo a forma indeterminada, tiveram resposta negativa ao Mitsuda e, cinco dos seis pacientes classificados como BT apresentaram resposta positiva. Pode-se dizer que houve uma correlação entre a resposta do Mitsuda e a histopatologia da pele. Entretanto, é difícil saber se o teste de Mitsuda teria algum papel na evolução dos indivíduos com a forma neural pura.

6.2- Aspectos Histopatológicos

Através da histopatologia da pele, foi possível identificar alterações específicas de hanseníase em 31% das biopsias analisadas. Estes 13 pacientes apresentaram características histológicas de hanseníase indeterminada ou borderline tuberculóide. Quando comparadas com as respectivas biopsias de nervo, observou-se que a realização da biopsia de pele foi essencial para o diagnóstico de quatro pacientes (30,7%). O paciente 5, apesar de não ter sido submetido à biopsia de nervo e eletroneuromiografia, teve o diagnóstico de hanseníase indeterminada devido à presença de infiltrado perineural na histopatologia da pele com alteração de sensibilidade. O paciente 13 também teve o diagnóstico de hanseníase indeterminada com pesquisa de BAAR positivo na pele, enquanto o nervo periférico apresentou apenas fibrose no exame histopatológico. Com relação aos pacientes 12 e 33, a pele demonstrou granulomas epitelióides, enquanto os nervos foram inconclusivos. Estes

achados corroboram a afirmação que o exame histopatológico da pele pode ser muito útil no diagnóstico da FNP em determinadas situações. Outros autores também encontraram alterações específicas da hanseníase através do estudo histológico da pele com déficit sensitivo na FNP (PANNIKAR et al., 1983; JENKINS et al., 1990; RODRIGUEZ et al., 1993; SUNEETHA et al., 1998). Entretanto, alguns estudos não demonstraram essas alterações e, muito menos, a presença de BAAR na pele biopsiada (GIRDHAR, 1996; KUMAR et al., 2004). Para estes autores, o diagnóstico da FNP só é possível com a realização da biopsia de nervo (GIRDHAR, 1996; KAUR et al., 1991; JACOB & MATHAI, 1988).

Da série estudada, apenas em cinco pacientes classificados como forma indeterminada, foi possível identificar a presença de BAAR. Entretanto, esses achados na pele já permitiriam um diagnóstico de hanseníase, sem necessidade de outros exames complementares mais invasivos. Além disso, no paciente 13 a carga bacilar na pele foi maior do que a encontrada na biopsia de nervo. Nos outros quatro pacientes, o índice bacteriológico das biopsias cutâneas foi mais baixo que dos nervos. Sabe-se que as lesões neurais tendem a ter mais bacilos que as lesões cutâneas, já que o nervo periférico é considerado um sítio protetor para a infecção. Contudo, Ridley & Ridley acreditam que a classificação da pele pode refletir melhor o estado imunológico do paciente como um todo, uma vez que a pele abriga o maior volume de *M. leprae* presente no corpo (RIDLEY & RIDLEY, 1986). O achado de bacilos na pele dos casos de FNP levanta a discussão da validade da classificação vigente, que não leva em conta a carga bacilar e não considera esta forma num grupo separado.

Em outras 33% (14) amostras de pele, o diagnóstico de hanseníase foi cogitado, já que se observou a presença de infiltrado inflamatório inespecífico principalmente na derme superficial. Além disso, foi possível notar alguns nervos dérmicos com discreto aumento da celularidade. Esse último achado teria que ser confirmado imunohistoquimicamente para determinar se de fato, já estavam presentes células inflamatórias. Nossos achados foram semelhantes aos estudos de outros autores, que também observaram inflamação inespecífica na derme superficial, por vezes com leve aumento da celularidade dos nervos (SUNEETHA et al., 1998; KUMAR et al., 2004). A presença de linfócitos e histiócitos ao redor de vasos na derme superficial pode representar o início da infecção pelo *M. leprae*, já que o bacilo é capaz de chegar à pele via capilares sanguíneos. Além disso, Ridley & Ridley apontam que a zona epidérmica e o músculo eretor do pelo são outros sítios favoráveis à multiplicação do bacilo. Neste estágio precoce da infecção é possível que a imunidade do indivíduo contra o *M. leprae* ainda esteja em desenvolvimento e permita a permanência do bacilo dentro de macrófagos na derme superficial (RIDLEY & RIDLEY, 1986). As biopsias de nervo destes pacientes também não foram conclusivas, ou melhor, apenas um paciente (32) teve diagnóstico confirmado pela biopsia de nervo, que demonstrou neurite granulomatosa.

Diante do exposto, uma conclusão tentadora é que 64% dos pacientes poderiam ser tratados sem realizar a biopsia de nervo. Em regiões endêmicas, a observação de um infiltrado inflamatório inespecífico (células mononucleares sem nenhuma diferenciação para células epitelióides), na pele com alterações sensitivas, num indivíduo com sinais e sintomas típicos de neuropatia periférica pode ser um sinal sugestivo de hanseníase.

Em 36% (15) dos pacientes não foi encontrada nenhuma alteração histológica nas biopsias de pele. Quando comparadas com os achados nos nervos, o diagnóstico de hanseníase foi confirmado pela presença de bacilos íntegros dentro de macrófagos, em apenas um paciente (10), que não tinha realizado eletroneuromiografia. Em onze a histopatologia do nervo demonstrou apenas infiltrado inflamatório inespecífico ou presença de fibrose. Porém, atualmente, a presença de inflamação inespecífica e fibrose no nervo são altamente sugestivas da etiologia hanseniana (JARDIM et al., 2004; MONTAGNA, 2005). Somente três pacientes apresentaram aspectos normais na pele e no nervo simultaneamente.

Todos os nossos pacientes foram classificados como paucibacilares, já que nenhum deles apresentou características do pólo virchowiano na pele ou no nervo. Até o momento, não existe um consenso definido pela OMS de como classificar e tratar a FNP (KUMAR et al., 2004). De acordo com a classificação operacional, quando há acometimento de dois ou mais troncos nervosos ao exame clínico, o caso deve ser considerado multibacilar. Na literatura, entretanto, a classificação da FNP sem a biopsia de nervo e tendo como indicador o número de troncos nervosos afetados apresenta resultados controversos e não correspondentes à gravidade da doença (KAUR et al., 1991; KUMAR et al., 2004).

Sabe-se que a meta da OMS de eliminar a hanseníase como problema de saúde pública até o ano de 2000 não foi alcançado. Além disso, a queda da prevalência global não reduziu a transmissão do *M. leprae*, já que a diminuição da prevalência não foi acompanhada de redução do número de novos casos detectados (BRITTON & LOCKWOOD, 2004). A principal consequência da

hanseníase é a incapacidade física causada pelo dano neurológico. A proporção de novos pacientes com incapacidade visível, como ulcerações cutâneas, perda e contratura muscular, varia entre os países e é afetada pela forma clínica da doença e o retardo no diagnóstico. Estima-se que três milhões de pessoas que completaram a PQT tenham deformidade permanente. Logo, o diagnóstico precoce de todas as formas clínicas é fundamental. Na maioria dos pacientes, a neuropatia é acompanhada de manifestações cutâneas. A ocorrência da neuropatia sem lesões cutâneas visíveis como ocorre na FNP apresenta dificuldades no diagnóstico, já que o exame considerado padrão ouro é a biopsia de nervo, nem sempre realizada nos postos de saúde. Sendo assim, muitos casos têm diagnóstico tardio ou não são diagnosticados. Diante do que foi exposto acima, pode-se afirmar que a biopsia da pele hipostésica ajuda no diagnóstico da FNP e deve ser o primeiro passo na investigação dos casos suspeitos, principalmente nos centros onde a biopsia do nervo periférico não é de fácil realização. A presença de infiltrado ao redor dos filetes nervosos (com ou sem formação de granulomas), na pele aparentemente sã, como em 13 pacientes da série estudada, indica fortemente que a hanseníase é a causa dessa alteração. O achado de inflamação inespecífica, predominantemente envolvendo vasos sanguíneos, nas quatorze amostras de pele fortalece a teoria da disseminação hematogênica da infecção. A FNP parece representar um estágio bem inicial da hanseníase onde a maioria dos indivíduos passa e, dependendo da resposta imune, evoluem ou não para outras formas da doença (MISHRA et al.,1993). Como o Brasil é um país endêmico, com a segunda maior taxa de prevalência no mundo, se faz necessária uma nova abordagem para o diagnóstico da doença. O reconhecimento e tratamento precoces,

evitando estigmas e deformidades, são de fundamental importância. Isto será possível com um exame dermatoneurológico acurado e, a realização da biópsia de pele hipoestésica correspondente ou não ao nervo afetado.

7- CONCLUSÕES

- Ø A histopatologia da pele aparentemente são, com alteração de sensibilidade na forma neural pura pode ser específica de hanseníase.
- Ø A biopsia de pele deve fazer parte da abordagem inicial dos casos suspeitos da forma neural pura.
- Ø A presença de inflamação inespecífica da pele nos casos de FNP pode representar o início da infecção pelo *M. leprae*.
- Ø Houve uma concordância de 52% (22/42) entre os resultados da biopsia de pele e da biopsia de nervo.

8- REFERÊNCIAS

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de coordenação de saúde sanitária. Centro Nacional de Epidemiologia. **Guia de controle da hanseníase**. CSS/CNDS, Brasília, 1994.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle da Hanseníase na atenção básica. **Guia prático para profissionais da equipe de saúde da família**. Brasília, março 2001a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Formulário para classificação do grau de incapacidades físicas**. Ofício-circular nº 004/ATDS/DAB/SPS. Brasília, 2001b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Área técnica de Dermatologia Sanitária. Instituto Lauro Souza Lima. **Documento de orientação para condutas das neuropatias da hanseníase**. Bauru, 21 de junho de 2002a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o controle da Hanseníase**. Caderno de Atenção Básica nº 10, 1º edição. Brasília, 2002b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Normas técnicas para eliminação da hanseníase no Brasil**. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/normas-2001.pdf>>. Acessado em: 21 jan. 2006.

BRENNAN, PJ; NIKAIDO, H. **The envelope of mycobacteria**. Ann Biochem. v.64; p. 29-63, 1995.

BRITTON, WJ & LOCKWOOD, DNJ. **Leprosy reactions: current and future approaches to management.** Bailliere's Clinical Infections Disease. v.4; p. 1-23, 1997.

BRITTON, WJ & LOCKWOOD, DNJ. **Leprosy.** Lancet. v. 363; n.9416, p.1209-1219, 2004.

BRYCESON, A & PFALTZGRAFF, RE. **Leprosy.** In: Medicine in the Tropic Series. Third Edition. Churchill Livingstone Inc., New York, 240 pp, 1990.

CAMPOS, NS. **A prova da histamina no diagnostico da lepra maculo-anesthetica.** Annaes P Med Cirurgia.v.29; p.303-311, 1935.

DONGRE, VV; GANAPATI R; CHULAWALA RG. **A study of mono-neuritic lesions in a leprosy clinic.** Lepr India. v. 48; n.2, p.132-137, 1976.

FERREIRA, J; MENGUE, SS; WAGNER, MB; DUNCAN, BB. **Estimating hidden prevalence in hansen's disease through diagnosis delay and grade of disability at time of diagnosis.** Int J Lepr. v. 68;n.4, p.464-472, 2000.

FREEDMAN, VH; WEINSTEIN, DE; KAPLAN, G. **How *Mycobacterium leprae* infects peripheral nerves.** Lepr Rev. v.70; p. 136-139, 1999.

FREITAS, MGR; NASCIMENTO, OJM; QUAGLINO, EAM; OLIVEIRA, A; HAHN, MD. **Small-fiber polineuropathy in leprosy without skin changes.** Arq Neuropsiquiatr. v.61; n (3-A), p. 542-546, 2003.

FREITAS, MGR; NASCIMENTO, OJM; FREITAS, MR; HAHN, MD. **Isolated superficial peroneal nerve lesion in pure neural leprosy.** Arq Neuropsiquiatr. v. 62; n(2-B), p. 535-539, 2004.

GANAPATI, R. **Classification of leprosy from the clinical point of view.** Lepr India. v.48; n.2, p. 163-171, 1976.

GANAPATI, R; DESIKAN, KV; IYER, CGS. **Study of apparently normal skin in leprosy.** Int J Lepr. v.40; n. 5, p. 281-290, 1972.

GARBINO, JA; URA, S; BELONE, AFF; MARCIANO, LHSC; FLEURY, RN. **Aspectos clínicos e diagnósticos da hanseníase primariamente neural.** Hansen. Int. v.29; n.2, p. 124-129, 2004.

GIRDHAR, BK. **Neuritic leprosy.** Indian J Lepr. v.68; n.1, p. 35-42, 1996.

GOULART, IMB; PENNA, GO; CUNHA, G. **Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*.** Rev da Sociedade Brás de Méd Tropical. v.35; n. 4, p. 365-375, 2002.

JACOB, M & MATHAI, R. **Diagnostic efficacy of cutaneous nerve biopsy in primary neuritic leprosy.** Int J Lepr. v.56; n. 1, p. 56-60, 1988.

JARDIM MR; CHIMELLI, L; FARIA, SC; FERNANDES PV; NERY, JAC; SALES, AM; SARNO, EN; ANTUNES, SLG. **Clinical, electroneuromyographic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre.** Lepr Rev. v. 75; p. 242-253.

JARDIM, MR; ANTUNES, SLG; SANTOS, AR; NASCIMENTO, OJM; NERY, JAC; SALES, AM; ILLARRAMENDI, X; DUPPRE, N; CHIMELLI, L; SAMPAIO, E; SARNO, E. **Criteria for diagnosis of pure neural leprosy.** J Neurol. V.250; n. 7, p. 806-809, 2003.

JARDIM, MMR. **A forma neural pura da hanseníase: diagnóstico e tratamento.** DISSERTAÇÃO. (Dissertação de doutorado em Neurologia, Universidade Federal Fluminense), 2004

JENKINS, D; PAPP, K; JAKUBOVIC, HR; SHIFFMAN, N. **Leprotic involvement of peripheral nerves in the absence of skin lesions.** J Am Acad Dermatol. v.23; p. 1023-1026, 1990.

JOB, CK. **Nerve damage in leprosy.** Int J Lepr. v.57; n.2, p.532-539,1989.

KAUR, G; GIRDHAR, BK; GIRDHAR, A; MALAVIYA, GN; MUKHERJEE, A; SENGUPTA, U; DESIKAN, KV. **A clinical, immunological, and histological study of neuritic leprosy patients.** Int J Lepr. v.59; n. 3, p. 385-391, 1991.

KAPLAN, G & COHN, KA. **The immunobiology of leprosy.** Int Rev Exp Pathol. v. 28; p.45-78, 1986.

KUMAR, SKA; REDDY, BSN; RATNAKAR, C. **Correlation of skin and nerve histopathology in leprosy.** Lepr Rev. v.67; p. 119-125, 1996.

KUMAR, B; KAUR, I; DOGRA, S; KUMARAN, MS. **Pure neuritic leprosy in India: an appraisal.** Int J Lepr.v. 72; n. 3, p.284-290, 2004.

LAXMISHA, C; THAPPA, DM; KUMAR, MS; JOSEPH, LC; JAYANTHI, S. **Pure neural leprosy presenting with multiple nerve abscesses.** Indian J Lepr. v.76; p.47-54, 2004.

MAHAJAN, PM; JOGAIKAR, DG; MEHTA, JM. **A study of pure neuritic leprosy: clinical experience.** Indian J Lepr. v.68; n.2, p. 137-141, 1996.

MISHRA, B; MUKHERJEE, A; GIRDHAR, A; HUSAIN, S; MALAVIYA, GN; GIRDHAR, BK. **Evolution of early lesions in leprosy.** Lepr Rev. v.64; p. 259-266, 1993.

MISHRA, B; MUKHERJEE, A; GIRDHAR, A; HUSAIN, S; MALAVIYA, GN; GIRDHAR, BK. **Neuritic leprosy: Further progression and significance.** Acta Leprologica. v.9; n. 4, p. 187-194, 1995.

MONTAGNA, NAA. **Neuropatia hansênica: participação dos mastócitos na fibrose do nervo.** DISSERTAÇÃO (Dissertação de doutorado em Dermatologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro), 2005.

NOORDEEN, SK. **Epidemiology of (poly)neuritic type of leprosy.** Lepr India. v. XLIV; n.2, p.90-96, 1972.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Estratégia global para aliviar a carga da hanseníase e manter as atividades de controle da hanseníase (período de plano: 2006- 2010).** Disponível em: <<http://www.who.int/lep/pdf>>. Acessado em: 18 dez. 2005.

OOI, WW & SRINIVASAN, J. **Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects.** Muscle Nerve. v.30; n.4, p. 393-409. 2004.

PANNIKAR, VK; ARUNTHATHI, S; CHACKO, CJG; FRITSCHI, EP. **A clinico-pathological study of primary neuritic leprosy.** Lepr India. v.55; n. 2, p. 212-220, 1983.

PEARSON, JMH & ROSS, WF. **Nerve involvement in leprosy- pathology, differential diagnosis and principles of management.** Lepr Rev. v. 46;p.199-212, 1975.

PIMENTEL, MIF; ANDRADE, M; VALLE, CLP; XAVIER, AGM; BITTENCOURT ALP; MACEDO, LFSM. **Descentralização do diagnóstico e tratamento da hanseníase no Estado do Rio de Janeiro: avanços e problemas.** Hansen Int. v.29; n. 2, p. 87-93, 2004.

RABELLO, FE. **A clinic-epidemiological classification of the forms of leprosy.** Int J Lepr. v.5; p. 343-356, 1937.

RABELLO, FE & AZULAY, RD. **Immunological principles as a guide to a new leprosy concept: a lifelong study (1935-1974).** Int J Dermatol. v. 14; n.10, p. 770-773, 1975.

RAMBUKKANA, A. **How does *Mycobacterium leprae* target the peripheral nervous system?** Trends in Microbiology. v.8; n.1, p.23-28,2000.

RIDLEY, DS & JOPLING, WH. **Classification of leprosy according to immunity. A five –group system.** Int J Lepr. v. 34; n.3, p.255-272,1966.

RIDLEY, DS & RIDLEY, MJ. **Classification of nerves is modified by the delayed recognition of *Mycobacterium leprae*.** Int J Lepr. v.54; n. 4, p. 596-606, 1986.

RODRIGUEZ, G; SANCHEZ, W; CHALELA, JG; SOTO, J. **Primary neuritic leprosy.** J Am Acad Dermatol. v.29; p. 1050-1052, 1993.

RODRIGUEZ, J & PLANTILLA, FC. **The histamine test as an aid in the diagnosis of early leprosy.** The Philippine Journal of Science. v.46; n.1, p 123-127, 1931.

SALES, AM; SÁ, RP; JARDIM, MM; MACHADO, AM; NERY, JAC. **Importância do reconhecimento clínico da hanseníase.** Jornal Brasileiro de Medicina. v.87; n.1, p.41-50, 2004.

SEHGAL, VN; JAIN, MK; SRIVASTAVA, G. **Evolution of classification of leprosy.** Int J Lepr. v.28; n.3, p. 161-167, 1989.

SHETTY, VP; MISTRY, NF; ANTIA, NH. **Current understanding of leprosy as a peripheral nerve disorder: significance of involvement of peripheral nerve in leprosy.** Indian J Lepr. v. 72; n.3, p. 339-350, 2000.

SKACEL, M; ANTUNES, SLG; RODRIGUES, MMJ; NERY, JAC; VALENTIM, VC; MORAIS, RPB; SARNO, EN. **The diagnosis of leprosy among patients with symptoms of peripheral neuropathy without cutaneous lesions. A follow-up study.** Arq Neuropsiquiatr. v.58; n(3-B), p. 800-807, 2000.

SPIERINGS, E; BOER, T; ZULIANELLO, L; OTTENHOFF, THM. **The role of Schwann cells, T cells and *Mycobacterium leprae* in the immunopathogenesis of nerve damage in leprosy.** Lepr Rev. v. 71; p. 121-129, 2000.

SUNEETHA, S; ARUNTHATHI, S; CHANDI, S; KURIAN, N; CHACKO, CJG. **Histological studies in primary neuritic leprosy: changes in the apparently normal skin.** Lepr Rev. v.69; p.351-357, 1998.

SUNEETHA, S; ARUNTHATHI, S; KURIAN, N; CHACKO, CJG. **The development of cutaneous lesions during follow-up of patients with primary neuritic leprosy.** Int J Dermatol. v.44; p. 224-229, 2005.

TALWAR, S; JHA, PK; TIWARI, VD. **Neuritic leprosy: epidemiology and therapeutic responsiveness.** Lepr Rev. v. 63; p. 263-268,1992.

UPLEKAR, MW & ANTIA, NH. **Clinical and histopathological observations on pure neuritic leprosy.** Indian J Lepr. v.58; n.4, p.513-521,1986.

VAN BRAKEL, WH & KHAWAS, IB. **Silent neuropathy in leprosy: an epidemiological description.** Lepr Rev. v.65; n.4, p.350-360, 1994.

WADE, HW. **The classification of leprosy. A proposed synthesis based primarily on the Rio de Janeiro-Havana system.** Int J Lepr. v 20; n.4, p 429-462, 1952.

WHO. **Report of the consultation on disability prevention and rehabilitation in leprosy**, Geneva, p 9, 1987.

WHO, Weekly Epidemiological Record. **Leprosy**. n.1, 77 january, 2002.

YAWALKAR, SJ. **Leprosy for medical practitioners and paramedical workers**. Chapter 7, Seventh Edition, 2002.

QUADRO COM RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS
PACIENTES NEURÍTICOS

Paciente	Sexo	Idade	Teste de Mitsuda	Grau de incap	Tempo de evolução (meses)	Nervos afetados	Local da biopsia de pele	ENM	Biopsia de pele
1	F	45	neg	2	16	ulnar fibular	punho D	MMaxonal	Inespecífica
2	M	22	neg	2	30	ulnares fibulares	perna	MMaxonal	Indeterminada
3	M	23	pos	2	6	ulnar fibular	perna d	Maxonal	Normal
4	F	44	pos	1	12	sural	mão	-	Inespecífica
5	M	25	neg	1	24	ulnar	mão	-	Indeterminada
6	M	57	neg	2	12	ulnar fibulares	perna	MMaxonal	Indeterminada
7	F	50	neg	2	10	ulnar fibular	antebraço	-	Normal
8	M	26	neg	2	24	-	pé	Maxonal	Indeterminada
9	M	21	neg	0	4	ulnar	antebraço	Maxonal	Inespecífica
10	M	29	neg	2	48	ulnares fibulares	mão	-	Normal
11	F	21	pos	2	36	ulnar	mão	-	inespecífica
12	F	54	pos	0	12	-	antebraço	Maxonal	BT
13	M	20	neg	1	24	ulnar	antebraço	MMaxonal	Indeterminada
14	M	28	pos	0	6	ulnar radial	antebraço	MMaxonal	BT
15	M	62	pos	2	6	fibular	perna	MMaxonal	BT
16	M	66	pos	2	12	ulnar	mão	MMaxonal	Inespecífica
17	M	24	neg	2	84	ulnar fibular	antebraço	Maxonal	Indeterminada
18	M	78	pos	1	36	ulnar	mão	MMaxonal	Normal
19	M	59	pos	2	24	ulnar	antebraço	MMmista	Inespecífica
20	M	55	pos	2	18	ulnar fibulares	antebraço	Mdesmieliniz	BT
21	M	52	neg	0	10	ulnar	mão	MMaxonal	Inespecífica
22	M	19	neg	2	12	ulnar	área sural	Maxonal	Normal
23	M	45	pos	0	4	-	área ulnar	Maxonal	Normal
24	F	56	pos	2	60	ulnar fibular	antebraço	MMaxonal	Inespecífica
25	M	55	neg	2	48	fibular	perna	MMaxonal	Inespecífica
26	F	44	pos	0	6	ulnar	antebraço	MMaxonal	normal
27	F	59	pos	1	12	-	mão	MMaxonal	Normal
28	F	65	pos	2	48	fibular	mão	MMdesmieliniz	Normal
29	M	55	pos	2	5	ulnar fibulares	perna	MMaxonal	Inespecífica
30	M	49	pos	2	36	ulnares	mão	MMaxonal	Normal
31	M	38	neg	0	84	-	área sural	Maxonal	Indeterminada
32	M	42	pos	0	24	-	cotovelo	MMaxonal	Inespecífica
33	M	65	neg	1	36	ulnar	mão	MMaxonal	BT
34	M	19	pos	2	12	ulnar tibial post	mão	MMaxonal	Normal
35	M	24	pos	2	10	ulnares fibulares	cotovelo	Maxonal	Normal

37	M	42	neg	2	24	-	mão	MMaxonal	Inespecífica
38	M	16	pos	2	24	ulnar fibulares	antebraço	Maxonal	Normal
39	M	61	neg	2	36	ulnares	punho	MMaxonal	Inespecífica
40	M	71	pos	2	6	ulnar fibular	mão	MMaxonal	Inespecífica
41	F	34	neg	1	36	-	mão	MMaxonal	Normal
42	M	26	pos	2	3	ulnares retroauric	área ulnar	MMaxonal	BT

HANSENÍASE
FORMULÁRIO PARA CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADES FÍSICAS

Unidade Federada: _____ Município: _____
 Nome: _____ Sexo: _____
 Data de Nascimento: ____/____/____ Forma Clínica: _____ N° da Ficha: _____

GRAUS	OLHO		MÃO		PÉ	
	Sinais e/ou sintomas	D E	Sinais e/ou sintomas	D E	Sinais e/ou sintomas	D E
0	Nenhum problema com os olhos devido a hanseníase		Nenhum problema com os mãos devido a hanseníase		Nenhum problema com os pés devido a hanseníase	
1	Diminuição ou perda da sensibilidade		Diminuição ou perda da sensibilidade		Diminuição ou perda da sensibilidade	
2	Lagofalmo e/ou ectrópio		Lesões tróficas e/ou lesões traumáticas		Lesões tróficas e/ou lesões traumáticas	
	Triquíase			Garras		
	Opacidade corneana central		Reabsorção		Reabsorção	
	Acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6m		Mão caída		Pé caído	
					Contratura do Tomozelo	

Maiores Grau Atribuído 0 1 2 NA

Data: ____/____/____

Assinatura _____

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)