

Neuropatia da Doença de Hansen: Um Diagnóstico a Considerar na Investigação da Neuropatia Periférica



Hansen Neuropathy: Still a Possible Diagnosis in the Investigation of a Peripheral Neuropathy

Andreia VEIGA¹, Alexandre COSTA¹, Ricardo TAIPA², António GUIMARÃES², Manuel Melo PIRES²
Acta Med Port 2015 May-Jun;28(3):329-332

RESUMO

Introdução: A lepra continua a ser uma das causas mais frequentes de neuropatia periférica. Apesar de tida como erradicada em Portugal, ainda se documenta no estudo neuropatológico de doentes com clínica de neuropatia periférica sem diagnóstico etiológico definido.

Material e Métodos: Revisão dos casos neuropatia por doença de Hansen diagnosticados na Unidade de Neuropatologia do Centro Hospitalar do Porto no período de 1978 e 2013 atendendo ao género, idade, manifestações clínicas e achados neuropatológicos.

Resultados: Foram identificados 21 doentes com diagnóstico neuropatológico de neuropatia por doença de Hansen, com predomínio do sexo masculino. A idade média ao diagnóstico foi de 52 anos, sendo a sintomatologia sensitiva predominante. O intervalo entre sintomatologia e diagnóstico oscilou entre 1 a 38 anos. Na maioria foi identificada forma tuberculóide em biópsia de nervo e detetados bacilos em pele e nervo em 44% dos casos.

Discussão: A mononeurite é a forma mais comum de apresentação de hanseníase, podendo cursar com outras manifestações clínicas incluindo lesões cutâneas. A infeção pelo *M. leprae* lesiona fibras mielinizadas e não mielinizadas, com substituição do tecido nervoso por colagénio resultando em fibrose. O diagnóstico da lepra é apenas conseguido por estudo neuropatológico das lesões cutâneas e/ou nervo periférico, adjuvado pela identificação do bacilo.

Conclusão: A doença de Hansen continua a ser um problema de saúde pública em áreas tropicais e, apesar de rara, ainda descrita em países ocidentais, devendo ser considerada como uma hipótese de diagnóstico na investigação de neuropatia periférica.

Palavras-chave: Doenças do Sistema Nervoso Periférico; Lepra; Portugal.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy is still one of the most frequent causes of peripheral neuropathy. Although regarded as eradicated in Portugal, is still documented in neuropathological study of patients with clinical peripheral neuropathy without proper diagnosis.

Material and Methods: Review of the cases of Hansen disease neuropathy diagnosed in Neuropathology Unit of Centro Hospitalar do Porto between 1978 and 2013, attending to gender, age, clinical manifestations and neuropathological findings.

Results: Twenty one patients were identified with neuropathological diagnosis of Hansen's disease neuropathy, predominantly male. The mean age at diagnosis was 52 years, and sensory symptoms predominate as neurological manifestation of disease. Interval between symptoms and diagnosis was 1-38 years. In most nerve samples tuberculoid type of disease was identified. Bacilli were detected in skin and nerve in 44% of cases.

Discussion: Mononeuritis is the most common presentation of leprosy but other clinical manifestations are possible, including skin lesions. Infection with *M. leprae* injures myelinated and unmyelinated fibres, with replacement of nerve tissue by collagen fibrosis. The diagnosis of leprosy is only achieved by neuropathological study of skin lesions and / or peripheral nerve, supported by the identification of the bacillus.

Conclusion: Hansen disease remains a public health problem in tropical areas and, although rare, still described in Western countries reason why should still be considered as a diagnostic possibility in the investigation of peripheral neuropathy.

Keywords: Leprosy; Peripheral Nervous System Diseases; Portugal.

INTRODUÇÃO

A lepra (ou hanseníase), doença infecciosa provocada pelo *Mycobacterium leprae*, identificada em 1874 por H. Hansen, continua ainda a ser uma das causas mais prevalentes de neuropatia periférica.^{1,2} O diagnóstico surge no decurso da investigação de lesões cutâneas ou de mononeuropatias múltiplas/polineuropatia periférica sensitivo motora, sendo apenas possível com a confirmação histológica.

Apesar da evidência de decréscimo do número de casos registados, a Organização Mundial de Saúde estima uma incidência anual de 500 000 a 700 000 novos casos. No ano de 2000, a hanseníase autóctone já se considerava

extinta na maioria dos países europeus, sendo exceções o sul de Itália, Portugal, Espanha e Grécia.³

Em Portugal, apesar de tida como erradicada (incidência inferior a um caso por 10 000 habitantes), entre os anos de 2009-2012 foram notificados 31 casos, realçando-se que no ano de 2012 apenas dois foram registados. A variação epidemiológica em Portugal desta doença é pautada por períodos em que se registam 2 a 3 casos por ano, contrastando com épocas em que a incidência sobe aos 9 - 16 casos ano (anos de 1990 - 1994 e 2006 - 2008) possivelmente justificado por maiores fluxos migratórios provenientes de países endémicos.

1. Serviço de Neurologia. Centro Hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro. Vila Real. Portugal.

2. Unidade de Neuropatologia. Centro Hospitalar do Porto. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Andreia Veiga. andrea.a.veiga@gmail.com

Recebido: 04 de Outubro de 2014 - Aceite: 11 de Maio de 2015 | Copyright © Ordem dos Médicos 2015

MATERIAL E MÉTODOS

Considerando que se trata uma doença pouco frequente, foram revistos os casos de neuropatia por Doença de Hansen diagnosticados na Unidade de Neuropatologia do Hospital Santo António, Centro Hospitalar do Porto. Foi elaborando um estudo observacional retrospectivo por consulta da base de dados da Unidade de Neuropatologia e revisão dos respetivos processos clínicos atendendo à idade, área de residência, sintomatologia, duração da doença e revisão neuropatológica das biópsias de nervo, músculo e/ou pele com caracterização dos respetivos achados anátomo-patológicos.

RESULTADOS

Foram identificados 21 doentes com diagnóstico neuropatológico de neuropatia por doença de Hansen no período de 1978 a 2013, sendo 13 do sexo masculino. Em relação à área geográfica cinco eram provenientes da região de Trás-os-Montes, três do Minho e 13 do Douro Litoral. A idade média ao diagnóstico foi de 52 anos (18 - 76 anos) e em quatro dos casos não se obteve qualquer outra informação por omissão dos respetivos processos clínicos. Nos 17 restantes o intervalo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico definitivo foi de 10 anos (1 - 38 anos). Na década de 80 diagnosticaram-se 13 casos, sendo que nos anos subsequentes se verificou um decréscimo gradual culminando inclusive num intervalo de 15 anos sem qualquer caso identificado (1997 a 2012). Nos anos de 2012 e 2013 foram identificados apenas dois doentes, ambos com história prévia de residência em país endémico (Brasil). Um deles havia cumprido tratamento por lepra cutânea 20 anos antes. Nos outros 15 casos apenas um havia residido em país endémico.

A sintomatologia mais frequentemente reportada foi a sensitiva, presente em 14 doentes, havendo concomitantemente sintomatologia motora em quatro. Cinco doentes apresentavam lesões cutâneas.

Ao exame neurológico a hipostesia em luva-meia foi o achado mais frequente (n = 14), havendo défice motor

distal em quatro dos casos. No estudo neuropatológico de nervo em 20 casos foi identificada Doença de Hansen forma tuberculoide (Fig.s 1 e 2), tendo um forma lepromatosa. Das biópsias de pele estudadas (n = 12) em 5 encontraram-se lesões sugestivas de lepra assim como em quatro dos músculos (n = 5). Foram identificados bacilos de Hansen pelo método de Ziehl Neelsen em nervo em 13 casos e em quatro na pele (44% dos nervos e 42% pele), sendo uma amostra de pele macroscopicamente normal. No caso diagnosticado em 2012 os bacilos foram detetados pelo método de Fite Faraco (Fig. 3).

DISCUSSÃO

A mononeurite é a forma mais comum de apresentação da hanseníase^{1,4} sendo os nervos dos membros superiores mais frequentemente atingidos. O envolvimento cutâneo cursa com lesões desfigurantes, sendo estas responsáveis pelo estigma que a doença ainda acarreta. Apesar de o agente etiológico, *Mycobacterium leprae*, ter sido identificado há mais de um século, pouco se sabe sobre o mecanismo patofisiológico subjacente à lesão do nervo.⁵ A principal limitação na investigação nesta área surge na obtenção de amostras de tecido para estudo, fato agravado por se tratar de uma doença multifocal e com largas áreas poupadas de lesão.⁵ A infeção pelo *Mycobacterium leprae* lesiona fibras mielinizadas e não mielinizadas. De forma sumária pode dizer-se que, no processo de infeção e subsequente destruição nervosa, o bacilo invade o nervo, resultando numa resposta imunológica promovida pelas células de Schwann com desmielinização, degenerescência axonal e posterior regeneração com fibrose tornando os nervos espessados e por isso frequentemente palpáveis. O próprio tratamento pode provocar uma resposta inflamatória exacerbada com destruição dos nervos.⁶ O tipo de resposta imunológica, mediada pelos genes HLA tipo II é que vai definir se a lepra será lepromatosa ou tuberculoide. Na primeira forma os macrófagos não têm capacidade para eliminar os bacilos enquanto na segunda a resposta celular é de tal forma intensa formando granulomas. Na forma tuberculoide

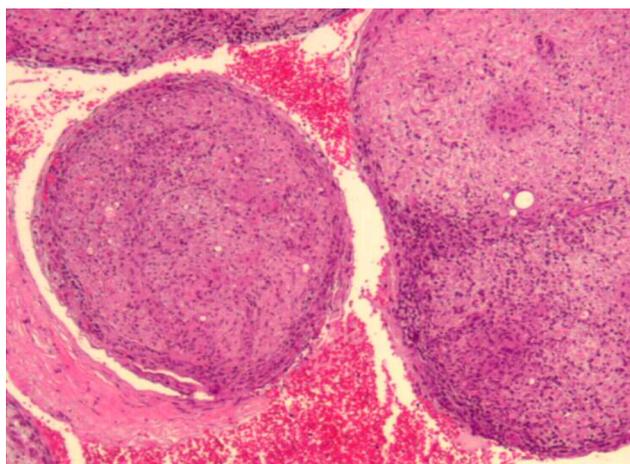


Figura 1 - HE Nervo sural. Ausência total de fibras mielinizadas. Observa-se espessamento com granulomas nos 3 fascículos nervosos.

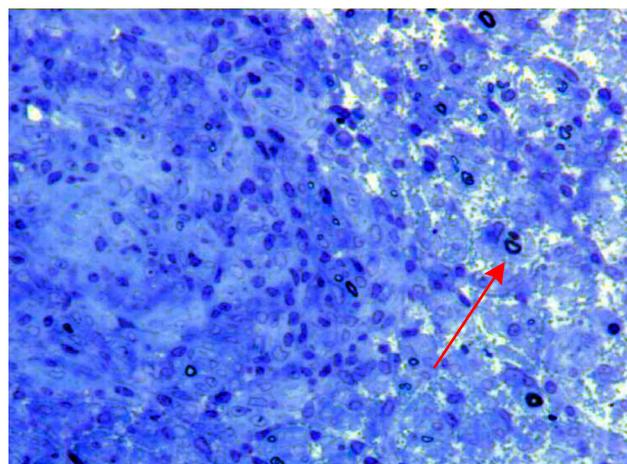


Figura 2 - Azul de Toluidina. Corte semi fino mostra raros axónios mielinizados de pequeno diâmetro (seta).



Figura 3 - Fite Faraco. Identificação de bacilos *Mycobacterium leprae*.

o padrão de disseminação multifocal é o mais comum.⁶ Na forma lepromatosa o padrão histológico é simétrico, sob a forma de pseudo-polinevrite, cursando com as típicas lesões cutâneas ou sob a forma de neuropatia isolada (10% dos casos).⁶ O atingimento nervoso inicial costuma ser sob a forma de neuropatia de pequenas fibras, sendo posteriormente envolvidas as fibras de maior calibre. O envolvimento motor puro é uma forma rara de manifestação da doença. O envolvimento polineuropático, menos frequente, cursa sobretudo com hipostesia termo-álgica, sendo as sensibilidades profundas preservadas. Esta forma de apresentação, característica dos estádios iniciais da doença, é comum à polineuropatia diabética ou amiloide, contudo a preservação de reflexos na neuropatia de lepra distingue-a das duas entidades anteriores (bem como da polineuropatia inflamatória desmielinizante crónica), assim como o espessamento dos nervos que ocorre em cerca de 60% dos casos. As síndromes compressivas ou de bloqueios são mais difíceis de discriminar clinicamente, de que a neuropatia do cubital ao nível do cotovelo é exemplo.⁵ Também é reportada disfunção disautonómica associada (compromisso sudomotor e vasomotor).⁴

O diagnóstico da lepra é apenas conseguido por estudo neuropatológico das lesões cutâneas e/ou nervo periférico. As alterações morfológicas provocadas pela resposta imunológica à infecção deverão ser identificadas por métodos de coloração simples e posteriormente tentar identificação dos bacilos por método de Fite Faraco ou Ziehl Neelsen.⁷

Apesar dos métodos utilizados, a baixa taxa de deteção de bacilos na forma tuberculoide é explicada pela inexistência de método de cultura eficaz *in vitro*² estando esta dependente de método direto de coloração. Na literatura a percentagem de deteção de bacilos é em média de 25%, na nossa série a percentagem obtida foi mais elevada, sendo igualmente a forma tuberculoide (em que os bacilos são mais raros) a mais frequentemente diagnosticada. O fato de haver identificação de bacilos numa amostra de pele macroscopicamente normal, realça a importância da suspeita clínica de hanseníase aquando observação destes doentes e necessidade do estudo neuropatológico de vários tecidos. A diversidade de manifestações clínicas pode, inclusive,

justificar o porquê de, em média, distar uma década entre a sintomatologia inicial e o diagnóstico definitivo.

Dos casos identificados, pelo menos que seja do conhecimento dos autores, apenas o penúltimo se reporta a uma recidiva da doença manifestada sob a forma de neuropatia, numa doente que terá cumprido tratamento pela forma cutânea 20 anos antes e considerada curada. Nesta, sendo uma forma tuberculoide e com identificação do bacilo, não se enquadra nos casos de recidiva tardia, estando esta associada aos casos de lepra lepromatosa e cujo mecanismo patológico se acredita ser imunológico por reação à presença do antigénio do bacilo. A recidiva está frequentemente associada ao não cumprimento do tratamento ou resistência ao mesmo, questionando-se ainda a possibilidade de re-infeção.⁴

A neuropatia da doença de Hansen é a causa de neuropatia tratável mais frequente no mundo.¹ O tratamento inicialmente utilizado, a dapsona em monoterapia, cursou com resistência antibiótica que em alguns países atingiu os 40%.⁶ A associação com rifampicina ou clofazimina revelou-se mais eficaz. A partir de 1981 a Organização Mundial de Saúde preconizou que a terapêutica múltipla seria a adequada na erradicação da doença sendo o esquema recomendado dapsona associada a clofazimina diária, com rifampicina toma única mensal durante um ano nas formas multibacilares (mais do que cinco lesões cutâneas) ou seis meses nas paucibacilares (menos que cinco lesões cutâneas). Nos casos resistentes a associação de ofloxacina ou minociclina poderá ser eficaz. O tratamento pode chegar aos 24 meses dependendo da gravidade da situação clínica. As taxas de recidiva são elevadas oscilando entre 16 - 39%.⁵ Estas são justificáveis não só pela resistência antibiótica mas também pela dificuldade de cumprir um tratamento tão prolongado e pela (ainda) inexistência de uma vacina eficaz que evite a transmissão da doença.

CONCLUSÕES

A doença de Hansen continua a ser um problema de saúde pública em áreas tropicais e, apesar de rara, ainda descrita em países ocidentais. Esta série pretende lembrar que esta entidade, apesar de considerada erradicada, ainda é diagnosticada em Portugal devendo ser reconhecida como possibilidade diagnóstica na investigação de neuropatia periférica.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

CONFLITOS DE INTERESSE

A autora declara não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição e subsídio ou bolsa.

REFERÊNCIAS

1. Nascimento O. Leprosy neuropathy: clinical presentations. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71:661-6.
2. Matsuo E. Leprosy as a challenge to science on the ability to encode this enigma. *Jpn J Infect Dis.* 2005;58:59-64.
3. Sequeira J, Martins C, Marques C, Machado A, Batista AP. Hanseníase: estudo comparativo entre doentes antigos e recentes. *Act Med Port.* 2000;13:13-7.
4. Nascimento O, Freitas M, Escada T, Marques Junior W, Cardoso F, Pupe C, et al. Leprosy late-onset neuropathy: an uncommon presentation of leprosy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70:404-6.
5. Sharma R, Lahiri R, Scollard D, Pena M, Williams DL, Adams LB, et al. The armadillo: a model for the neuropathy of leprosy and potentially other neurodegenerative diseases. *Dis Model Mech.* 2013;6:19-24.
6. Freitas MR, Said G. Leprous neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:499-514.
7. Scollard D, Adams B, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Mic Rev.* 2006;19:338-81.

Andreia VEIGA, Alexandre COSTA, Ricardo TAIPA, António GUIMARÃES, Manuel Melo PIRES

Neuropatia da Doença de Hansen: Um Diagnóstico a Considerar na Investigação da Neuropatia Periférica

Acta Med Port 2015;28:329-332

Publicado pela **Acta Médica Portuguesa**, a Revista Científica da Ordem dos Médicos

Av. Almirante Gago Coutinho, 151

1749-084 Lisboa, Portugal.

Tel: +351 218 428 215

E-mail: submissao@actamedicaportuguesa.com

www.actamedicaportuguesa.com

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758



ACTA MÉDICA
PORTUGUESA

