



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

TATIANE DE SOUZA PINTO

**PREVALÊNCIA DE VASCULITE EM PACIENTES QUE REALIZARAM BIÓPSIA
DE NERVO PERIFÉRICO PARA INVESTIGAÇÃO DE HANSENÍASE**

RIO DE JANEIRO
2015

TATIANE DE SOUZA PINTO

**PREVALÊNCIA DE VASCULITE EM PACIENTES QUE REALIZARAM BIÓPSIA
DE NERVO PERIFÉRICO PARA INVESTIGAÇÃO DE HANSENÍASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Márcia Maria Jardim Rodrigues

Coorientador: Prof. Dr. Robson Teixeira Vital

RIO DE JANEIRO
2015

P659 Pinto, Tatiane de Souza.
Prevalência de vasculite em pacientes que realizaram biópsia de nervo periférico para investigação de hanseníase / Tatiane de Souza Pinto, 2015.
90 f. ; 30 cm

Orientadora: Márcia Maria Jardim Rodrigues.
Coorientador: Robson Teixeira Vital.
Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

1. Vasculite. 2. Hanseníase. 3. Biópsia. 4. Sistema Nervoso Periférico. I. Rodrigues, Márcia Maria Jardim. II. Vital, Robson Teixeira III. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Mestrado em Neurologia. IV. Título.

CDD – 616.13

TATIANE DE SOUZA PINTO

**PREVALÊNCIA DE VASCULITE EM PACIENTES QUE REALIZARAM BIÓPSIA
DE NERVO PERIFÉRICO PARA INVESTIGAÇÃO DE HANSENÍASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Márcia Maria Jardim Rodrigues
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb
U Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a todos os pacientes, grandes estimuladores do meu exercício na Medicina.

Dedico também a todos os médicos e demais profissionais de saúde, que muitas vezes se abdicam em prol do próximo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me iluminado e dado a missão de cuidar de pessoas, não somente curando, mas também confortando nos momentos de sofrimento e de aflição. Agradeço também a Deus por sempre me dar forças para que eu nunca desista mesmo nos momentos de dificuldade e de cansaço.

De caminho em caminho

Segue fazendo o bem.

Provavelmente, não te faltarão espinhos e pedras.

Pedras, no entanto,

servem nas construções e espinhos lembram rosas.

Não percas a oportunidade de auxiliar.

Se alguém te lança entraves à marcha,

não te vincules à idéia do mal.

Reflete na Bondade de Deus e caminha.

Não acuses a ninguém.

Compadece-te e age amparando.

Não gastes tempo, medindo obstáculos

ou lastimando ocorrências infelizes.

Ouve as frases do bem que te induzem à frente

e esquece tudo aquilo que se te representa

por apelo à desistência ou desânimo.

Alguns dos minutos das horas de que disponhas,

investidos no reconforto aos irmãos emparedados no sofrimento,

ser-te-ão contados por créditos de alegria e de paz.

Sê a coragem dos que esmorecem

e a consolação dos que perdem a esperança.

Onde encontres a presença da sombra,

acende a luz da renovação.

Quando alguém te fale em tribulações do presente,

destaca as possibilidades do futuro.

Aos irmãos que te exponham prejuízos de agora,

aponta as vantagens que virão.

Estende a própria alma na dádiva que fizeres.
De tudo quanto ouças e vejas, fales ou faças,
prevalece tão somente o amor que puseres
nas próprias manifestações.
Se percebes a vizinhança da tempestade,
não te esqueças de que acima das nuvens reina o céu azul.
E se te reconheces, dentro da noite,
conserva a segurança de tua fé,
recordando sempre de que o amanhã
trará um novo alvorecer.

Chico Xavier

Agradeço aos meus pais Alberto e Nina por terem me ensinado o valor da honestidade e do crescimento como pessoa através do próprio esforço, me dando condições para o estudo, permitindo que eu chegasse onde estou hoje;

À minha irmã Ticiane, por ter me despertado o sentimento de proteção - por ser irmã mais nova - e também por ser firme e decidida, caracterizando sua personalidade marcante;

À minha avó Maria, que se preocupa e torce pelo meu sucesso e sempre fala sobre a neta com orgulho;

À minha amiga-irmã Juliana por sempre ter me apoiado nos momentos mais difíceis, compartilhando as dificuldades da vida médica e por sempre fazer a minha propaganda de qualidades que eu desconhecia;

A todos os familiares e amigos que sempre me apoiaram nessa jornada, compreendendo a minha ausência em diversos momentos;

Aos meus orientadores Márcia Jardim e Robson Vital, por serem exemplos de ótimos profissionais e por me incentivarem a continuar na vida acadêmica.

À Prof^ª. Regina Alvarenga, grande incentivadora da pesquisa, do ensino e da difusão da Neurologia;

Ao Dr. Sérgio Antunes, grande patologista, que me ajudou e me estimulou a estudar a histopatologia dos nervos, despertando um interesse até então adormecido, e pela revisão deste trabalho;

Às Dras. Manuella Lima e Anna Beatriz Freitas, reumatologistas, pela ajuda nas avaliações dos pacientes e pela troca de conhecimentos;

A todos os profissionais e amigos da Fundação Oswaldo Cruz, do Hospital Universitário Pedro Ernesto e da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro que me apoiaram para a realização deste trabalho;

Agradeço finalmente aos principais personagens dessa história: os pacientes!

RESUMO

Introdução: As vasculites do nervo periférico (NP) são condições patológicas com características clínicas pleomórficas, cujo diagnóstico depende frequentemente do estudo histopatológico das amostras de biópsia do nervo. Embora a neuropatia por vasculite seja relativamente rara, o seu reconhecimento é importante, pois é potencialmente tratável. Dentre outras causas pode, raramente, estar associada a doenças infecciosas. A associação de vasculite com a hanseníase tem sido descrita, mas a sua prevalência é desconhecida. **Objetivos:** Determinar a frequência da vasculite em um grupo de pacientes submetidos à biópsia de nervo em um serviço de referência para hanseníase e as características histopatológicas dessa forma de apresentação. **Metodologia:** Estudo retrospectivo de pacientes submetidos ao exame histopatológico das amostras de nervo para o diagnóstico de neuropatia periférica no Ambulatório Souza Araújo/Fundação Oswaldo Cruz (ASA/FIOCRUZ), centro de referência em hanseníase. Dos 514 pacientes submetidos à biópsia de nervo de janeiro de 2001 a maio de 2014, vinte foram selecionados por apresentarem alterações histológicas compatíveis com neuropatia vasculítica. Os pacientes passaram por avaliações clínica, neurológica, neurofisiológica e em casos de dúvida diagnóstica, também pela avaliação reumatológica. As amostras foram estudadas através das colorações de hematoxilina-eosina, tricrômico de Gomori, Wade, bem como por cortes semifinos corados pelo azul de toluidina. **Resultados:** Dos 20 pacientes selecionados, (idade média de 55 anos, 55% homens), 6 foram diagnosticados como hanseníase; 3 como Granulomatose de Wegener; 2 como lúpus eritematoso sistêmico (LES); 5 como vasculite isolada do sistema nervoso periférico; 1 como artrite reumatoide (AR); 1 como Síndrome de Sjögren; 1 como vasculopatia livedoide e 1 como hipergamaglobulinemia monoclonal por imunoglobulina A (IgA). A apresentação clínica mais comum foi de neuropatia sensitiva assimétrica (63% dos casos), seguida por neuropatia sensitivo-motora assimétrica (37% dos casos). O exame histopatológico das amostras de nervo revelou alterações em todos os casos consistentes com neuropatia axonal. Sete biópsias (35%) preencheram critérios do *Peripheral Nerve Society Guideline*, de 2010 para vasculite patologicamente definida, 11 (55%) para vasculite provável e 2 (10%) para vasculite possível. **Conclusão:** A vasculite do nervo periférico é uma entidade clínica de difícil diagnóstico, uma vez que os exames laboratoriais não são

específicos para vasculite, tornando a biópsia uma ferramenta importante para definir o diagnóstico. Deve-se atentar para o diagnóstico diferencial com a possibilidade de hanseníase como uma etiologia, considerando a alta endemicidade da doença no Brasil.

Palavras-chave: Vasculite. Hanseníase. Biópsia. Nervo periférico.

ABSTRACT

Introduction: Peripheral nerve (PN) vasculitis are pathological conditions with pleomorphic clinical features, whose diagnosis often depends on the histopathological study of nerve biopsy samples. Although neuropathy vasculitis is relatively rare, the recognition is important because it is potentially treatable. Other causes may rarely be associated like infectious diseases. Vasculitis association with leprosy has been reported but its prevalence is unknown. **Objectives:** To determine the frequency of vasculitis in a group of patients undergoing nerve biopsy in a referral center for leprosy and histopathological characteristics of this form of presentation. **Methodology:** Retrospective study of patients who underwent histopathology of nerve samples for diagnosis of peripheral neuropathy in Ambulatório Souza Araújo/Fundação Oswaldo Cruz, a referral center for leprosy. Of 514 patients whom underwent nerve biopsy January 2001 to May 2014, twenty were selected because they had histological changes consistent with vasculitic neuropathy. The patients underwent clinical, neurological, neurophysiological and in cases of doubt, rheumatological evaluation. The samples were routinely studied by hematoxylin-eosin, Gomori's trichrome, Wade staining as well as semithin sections stained by toluidine blue. **Results:** Out of 20 selected patients (mean age 55 years, 55% men), 6 were diagnosed as leprosy; 3 as Wegener's Granulomatosis; 2 as systemic lupus erythematosus (SLE); 5 as isolated peripheral nervous system vasculitis; 1 as rheumatoid arthritis (RA); 1 as Sjögren's syndrome; 1 as livedoid vasculopathy and 1 as monoclonal IgA hypergammaglobulinemia. The most common clinical presentation was asymmetric sensory neuropathy (63% of cases) followed by asymmetric sensorimotor neuropathy (37% of cases). Histopathology of the nerve samples revealed alterations in all cases consistent with axonal neuropathy. Seven biopsies (35%) met the criteria of the Peripheral Nerve Society Guideline, 2010 to pathologically defined vasculitis, 11 (55%) to pathologically probable vasculitis and 2 (10%) to pathologically possible vasculitis. **Conclusion:** The peripheral nerve vasculitis is a clinical entity difficult to diagnose given that laboratory tests are not specific for vasculitis, making biopsy an important tool to define diagnosis. Attention should be paid to the differential diagnosis with the possibility of leprosy as an etiology considering the high endemicity of the disease in Brazil.

Keywords: Vasculitis. Leprosy. Biopsy. Peripheral nerve.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Possíveis mecanismos das vasculites	26
Figura 1	Representação esquemática do potencial de ação sensitivo	42
Figura 2	Representação esquemática do potencial de ação muscular composto	43
Gráfico 1	Diagnósticos etiológicos da vasculite	51
Gráfico 2	Diagnóstico etiológico por sexo	52
Gráfico 3	Diagnósticos x idade	53
Gráfico 4	Padrão de neuropatia dos pacientes com diagnóstico de vasculite, não-hanseníase (n=14)	57
Gráfico 5	Padrão de neuropatia dos pacientes com diagnóstico de vasculite na hanseníase (n=6)	58
Gráfico 6	Nervos periféricos acometidos nas vasculites não-hanseníase .	58
Gráfico 7	Nervos periféricos acometidos nas vasculites da hanseníase	59
Gráfico 8	Diagnósticos etiológicos da vasculite patologicamente definida .	60
Gráfico 9	Diagnósticos etiológicos da vasculite patologicamente provável	61
Gráfico 10	Diagnósticos etiológicos da vasculite patologicamente possível	61
Figura 3	Corte histológico de nervo sural, coloração HE. Vaso epineural com trombose crônica com recanalização da luz vascular por angiogênese no interior do trombo já organizado. Paciente com granulomatose com poliangeíte. Aumento de 40x10	65
Figura 4	Corte histológico de nervo sural, coloração HE. Angiogênese na camada adventícia e infiltrado perivascular residual de macrófagos ao redor de uma artéria epineural. Paciente com hipergamaglobulinemia por IgA. Aumento de 40x10	65
Figura 5	Corte histológico de nervo sural, coloração HE. Artéria com luz obstruída por espessamento da camada média. Observa-se presença de infiltrado inflamatório em adventícia. Paciente com vasculite isolada do SNP. Aumento de 20x10	66
Figura 6	Corte histológico de nervo ulnar, coloração HE. Infiltrado inflamatório linfocítico na parede do vaso. Paciente com hanseníase neural pura. Aumento de 20x10	66

Figura 7	Corte histológico de nervo sural, coloração tricrômico de Gomori. Edema da parede do vaso, infiltrado inflamatório e linfócitos em torno da parede. Paciente com LES. Aumento de 40x10	67
Figuras 8 e 9	Cortes histológicos de nervo sural, coloração tricrômico de Gomori. 8: Trombose organizada com recanalização por angiogênese no interior do trombo e infiltrado perivascular na adventícia. 9: Espessamento da camada íntima (seta). Paciente com neurite reacional pela hanseníase. Aumento de 20x10	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores sensitivos utilizados como referência	44
Tabela 2	Valores motores utilizados como referência	45
Tabela 3	Evidência de envolvimento de múltiplos órgãos e comorbidades ...	52
Tabela 4	Principais sinais e sintomas constitucionais separados por doença	53
Tabela 5	Resumo das características histopatológicas do nervo (N=20)	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-MAG: do termo em inglês, *anti-myelin-associated glycoprotein*, anticorpo anti-glicoproteína associada à mielina

ANCA: do termo em inglês, *anti-neutrophil cytoplasmic antibody* anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo

AR: artrite reumatoide

ASA: Ambulatório Souza Araújo

CAAs: células apresentadoras de antígeno

BAAR: bacilo álcool-ácido resistente

BB: forma clínica *borderline-borderline* da hanseníase

BC: bloqueio de condução

BL: forma clínica *borderline-lepromatosa* da hanseníase

BT: forma clínica *borderline-tuberculoide* da hanseníase

CHCC1994: do termo em inglês, *Chapel Hill Consensus Conference 1994*, Consenso da Conferência de Chapel Hill de 1994

CHCC2012: do termo em inglês, *Chapel Hill Consensus Conference 2012*, Consenso da Conferência de Chapel Hill de 2012

CMAP: do termo em inglês, *compound muscle action potential*, potencial de ação muscular composto

D: distância

DN: dor neuropática

DNA: do termo em inglês, *deoxyribonucleic acid*, ácido desoxirribonucléico

DN4: do francês, *Douleur neuropathique en 4 questions*, Dor neuropática em 4 questões

EAS: elementos anormais e sedimento da urina

ENH: eritema nodoso hansênico

ENMG: eletroneuromiografia

FAN: fator antinuclear

FR: fator reumatoide

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz

GMSI: gamopatia monoclonal de significado indeterminado

HE: hematoxilina-eosina

HIV: do termo em inglês, *human immunodeficiency virus*, vírus da imunodeficiência humana

HTLV I e II: do termo em inglês, *human T lymphotropic virus type I and type II*, vírus

HUPE: Hospital Universitário Pedro Ernesto

I: forma clínica indeterminada da hanseníase

IgA: imunoglobulina A

IgG: imunoglobulina G

IgM: imunoglobulina M

IOC: Instituto Oswaldo Cruz

LANSS: do termo em inglês, *The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs*, Avaliação de sintomas e sinais neuropáticos de Leeds

LD: latência distal

LES: lúpus eritematoso sistêmico

LL: forma clínica lepromatosa-lepromatosa da hanseníase

LP: latência proximal

MAC: da sigla do termo em inglês, *membrane attack complex*, complexo de ataque a membrana

MB: multibacilar

MPO: mieloperoxidase

MRC: do termo em inglês, *The Medical Research Council*, Conselho de Pesquisa Médica

NP: nervo periférico

NVNS: neuropatia por vasculite não-sistêmica

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAN: poliarterite nodosa

PANS: potencial de ação do nervo sensitivo

PAUM: potencial de ação da unidade motora

PB: paucibacilar

PCR: do termo em inglês, *Polymerase Chain Reaction*, Reação em Cadeia da Polimerase

PGL-1: do termo em inglês, *phenolic glycolipid-1*, glicolípido fenólico-1

PN: do termo em inglês, *peripheral nerve*

PR2: proteinase 2

PR3: proteinase 3

RA: do termo em inglês, *rheumatoid arthritis*

RNA: do termo em inglês, *ribonucleic acid*, ácido ribonucleico

SLE: do termo em inglês, *systemic lupus erythematosus*

SNP: sistema nervoso periférico

T - linfotrófico humano tipo I e tipo II

TNF α : do termo em inglês, *tumor necrosis factor α* , fator de necrose tumoral α

TT: forma clínica tuberculóide-tuberculóide da hanseníase

UERJ: Universidade do Estado do Rio de Janeiro

VCN: velocidade de condução nervosa

VHS: velocidade de hemossedimentação

WHO: da sigla em inglês, *World Health Organization*, Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	OBJETIVOS	20
2.1	OBJETIVO GERAL	20
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3	REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1	A VASCULITE NO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO	21
3.1.1	Características clínicas	21
3.1.2	Fisiopatologia	24
3.1.3	Classificação das vasculites	26
3.1.4	Características neurofisiológicas	29
3.1.5	Achados histopatológicos	30
3.2	A HANSENÍASE	30
3.2.1	Formas clínicas e diagnóstico	31
3.2.1.1	Estados reacionais e neurite reacional	32
3.2.1.2	Forma neural pura	33
3.2.2	Acometimento do SNP	34
3.2.3	Achados neurofisiológicos	35
3.2.4	Achados histopatológicos	35
3.2.4.1	Achados histopatológicos de vasculite na hanseníase	36
4	PACIENTES E MÉTODOS	38
4.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO E ROTINA DE AVALIAÇÃO	38
4.1.1	Avaliação clínica	39
4.1.1.1	Exame dermatológico	39
4.1.1.2	Exame neurológico	39
4.1.1.3	Avaliação neurofisiológica	41
4.1.1.4	Biópsia de nervo	45
4.1.1.5	Avaliação reumatológica	49
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	50

6	RESULTADOS	51
6.1	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	51
6.1.1	Dados demográficos, clínicos e neurofisiológicos	51
6.1.2	Perfil histopatológico	60
7	DISCUSSÃO	68
8	CONCLUSÕES	78
	REFERÊNCIAS	80
	ANEXO A - Escala LANSS	86
	ANEXO B - Questionário para diagnóstico de dor neuropática - DN4	89
	ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	90

1 INTRODUÇÃO

A vasculite do nervo periférico é um processo patológico resultante da infiltração e lesão da parede da vasa nervorum por células inflamatórias, resultando em isquemia transitória e lesão neural, sendo uma causa importante, amiúde negligenciada, de neuropatia periférica. Pode ter causa primária, principalmente de origem reumatológica, ou secundária, produzida por doenças sistêmicas variadas. É uma condição clínica rara, porém relevante, que acomete principalmente adultos em idade laborativa, cujo diagnóstico constitui um desafio, até mesmo para médicos especialistas. É uma enfermidade tratável, mas o reconhecimento tardio implica em acometimento de outros órgãos, podendo até mesmo gerar incapacidade física permanente (BENNETT et al., 2008; BLAES, 2015; PRAYSON; SEDLOCK, 2003).

Há poucos dados na literatura sobre os achados neurofisiológicos, histopatológicos e laboratoriais para o diagnóstico específico das vasculites que acometem o sistema nervoso periférico (SNP). Relacionadas ou não a doença reumatológica, a dificuldade diagnóstica implica, frequentemente, em seu reconhecimento tardio, ou mesmo, errôneo. As avaliações clínica, laboratorial, neurofisiológica e histopatológica auxiliam na definição e caracterização das vasculites do SNP, propiciando sua correta identificação, permitindo assim o tratamento específico o mais precocemente possível, a fim de evitar sequelas permanentes.

Considerando as causas possíveis de vasculite do NP, podemos destacar as de etiologia infecciosa e, dentre elas, em nosso meio, a hanseníase. Por ser uma forma rara de apresentação da doença, o diagnóstico pode ser difícil. Além disso, os exames complementares disponíveis para as vasculites são inespecíficos, sendo necessária a realização de biópsias cutâneas ou do nervo comprometido, nem sempre disponíveis nos diferentes serviços (RIBEIRO et al., 2007).

No Ambulatório Souza Araujo (ASA) da FIOCRUZ é realizada a investigação de pacientes encaminhados dos serviços públicos e privados de saúde do estado do Rio de Janeiro e de outros estados com suspeita de hanseníase. O serviço dispõe de dermatologistas, fisioterapeutas, assistentes sociais e de neurologistas experientes e apresenta uma estrutura laboratorial e ambulatorial que são referências em território nacional para o diagnóstico e tratamento de hanseníase,

além de equipamentos neurofisiológicos para melhor avaliação dos casos de neuropatias, assim como a realização de diagnóstico diferencial.

O serviço de neurologia do ASA/FIOCRUZ avalia os pacientes com neuropatia periférica, buscando especificamente o diagnóstico da hanseníase e dentre os possíveis diagnósticos diferenciais está a vasculite que, muitas vezes, só pode ser confirmada através da biópsia. Por tudo isso, torna-se relevante descrever as características clínicas e neurofisiológicas, bem como melhor definição de achados histopatológicos de pacientes com vasculite do SNP, que possam contribuir para uma identificação mais acurada desta condição clínica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a frequência da vasculite em um grupo de pacientes submetidos à biopsia de nervo em um serviço de referência para hanseníase.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Avaliar achados clínicos dos pacientes com diagnóstico de neuropatia por vasculite que possam auxiliar o diagnóstico diferencial da neuropatia periférica da hanseníase;

b) Determinar as características histopatológicas dos pacientes com diagnóstico de neuropatia por vasculite com suas diversas etiologias;

c) Caracterizar as alterações neurofisiológicas dos pacientes com diagnóstico de neuropatia por vasculite;

d) Definir etiologia da vasculite entre os pacientes sem diagnóstico de hanseníase.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A VASCULITE NO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

As vasculites do NP são condições patológicas raras, com características clínicas pleomórficas, cujo diagnóstico clínico pode ser difícil. Não há estudos, até o momento, demonstrando a incidência e/ou prevalência de neuropatia vasculítica. Pode ser uma das manifestações de uma doença multissistêmica, tais como infecções, neoplasias, doenças do tecido conjuntivo e uso de drogas, ou ser primária (BLAES, 2015; CHALK; DICK; CONN, 1993; COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; KINTER et al., 2010; MURAMATSU; TANAKA; TAGUCHI, 2008; ROSSI; DI COMITE, 2009; SAID; LACROIX, 2005; SUPPIAH et al., 2011).

3.1.1 Características clínicas

Tem maior prevalência em adultos, e acomete principalmente fibras grossas e mielinizadas (COLLINS et al., 2010; COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; ROSSI; DI COMITE, 2009; SUPPIAH et al., 2011). Não há estudos que demonstrem a prevalência de comprometimento de fibras finas, porém acredita-se que seja incomum. Geralmente, a neuropatia é sensitivo-motora dolorosa e, menos comumente, puramente sensitiva. Neuropatia craniana é rara. Não há casos relatados de comprometimento exclusivamente motor (BENNETT et al., 2008; COLLINS et al., 2010; COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; ROSSI; DI COMITE, 2009; SUPPIAH et al., 2011). Os nervos mais acometidos em ordem decrescente são fibular comum, tibial, ulnar, femoral, glúteo superior, glúteo médio e radial (ROSSI; DI COMITE, 2009).

Em alguns casos, a vasculite do SNP é a manifestação de uma doença que pode comprometer também outros órgãos e sistemas (vasculites sistêmicas). Podemos subdividi-las em vasculites primárias, que ocorrem de forma isolada e classificadas de acordo com o calibre do vaso acometido, ou secundárias, que são causadas por infecções, drogas, toxinas e doenças que predispõem a manifestações autoimunes, tais como doenças do tecido conjuntivo, crioglobulinemia mista,

sarcoidose, doença inflamatória intestinal e câncer (BLAES; 2015; COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; ROSSI; DI COMITE, 2009).

Dentre as vasculites sistêmicas primárias, as com maior probabilidade de produzir uma neuropatia são a granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Straüss), poliarterite nodosa (PAN) e poliangeíte microscópica. Por outro lado, entre as vasculites sistêmicas secundárias, os nervos são mais comumente afetados na PAN associada ao vírus da hepatite B, vasculite crioglobulinêmica relacionada ao vírus da hepatite C e vasculite reumatoide. Ponderando outros tipos de vasculite, dados de literatura apontam que as neuropatias são incomuns na arterite de células gigantes, não declaradas na arterite de Takayasu e doença de Kawasaki e raras nas vasculites de pequenos vasos por imunocomplexos não crioglobulinêmicas. Todas as neuropatias por vasculite sistêmicas são acompanhadas pelo envolvimento de outro órgão (COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; ROSSI; DI COMITE, 2009).

Em contraste, a neuropatia por vasculite não sistêmica (NVNS) ou vasculite isolada do SNP, é confinada aos vasos responsáveis pelo fornecimento de sangue para o sistema nervoso periférico. A maioria dos pacientes com NVNS não desenvolve sintomas sistêmicos durante o acompanhamento, mas pode apresentar envolvimento subclínico de músculos e pele (COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; ROSSI; DI COMITE, 2009; UÇEYLER, 2010).

As neuropatias por vasculite mais comuns são as neuropatia por vasculite não - sistêmica e àquelas associadas à PAN, poliangeíte microscópica, artrite reumatoide (AR) e granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Straüss). Até o momento, nenhum estudo determinou a incidência e/ou prevalência de qualquer neuropatia por vasculite, mas a frequência relativa destas desordens pode ser derivada a partir de séries de biópsia dos nervos (COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; ROSSI; DI COMITE, 2009). Estima-se que ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes com AR, 3% a 4% das pessoas com síndrome de Sjögren primário, de 2% a 3% dos pacientes com LES e em menos de 1% dos pacientes com esclerose sistêmica (COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013).

Portanto, existem diversas condições clínicas que podem causar neuropatia periférica. Contudo, em um pouco mais de 20% dos casos, não se encontra a causa da neuropatia apesar da investigação complementar (VRANCKEN et al., 2004). Dentre esses, estima-se que aproximadamente 10% dos casos com neuropatia de

etiologia desconhecida podem apresentar gamopatia monoclonal (MEHNDIRATTA et al., 2004; NOBILE-ORAZIO, 2010). A prevalência de neuropatia em doentes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) varia entre 16% e 28% (MEHNDIRATTA et al., 2004). A neuropatia periférica ocorre mais comumente na gamopatia por imunoglobulina M (IgM) e menos comumente por IgA. Pouco se sabe sobre a neuropatia associada à gamopatia por IgA e apenas alguns casos deste tipo foram relatados. A idade de aparecimento geralmente é a partir dos 50 anos, com predomínio no sexo masculino e padrão de neuropatia de evolução insidiosa, geralmente sensitivo-motora (MEHNDIRATTA et al., 2004; YEUNG et al., 1991).

As M-proteínas são de três tipos, por ordem de prevalência: imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina M (IgM) e IgA. As características clínicas da IgM - GMSI diferem daquela de IgG/IgA-GMSI. A primeira é associada a alterações sensitivas, tremor, ataxia e desmielinização mais proeminente na eletroneuromiografia (ENMG) e uma resposta menos favorável à plasmaférese. Cerca de 50% dos pacientes com neuropatia IgM - GMSI tem anticorpos anti-glicoproteína associada à mielina (anti-MAG) positivos e outros glico-conjugados. A IgM - GMSI não é uma síndrome única: as características clínicas e a resposta ao tratamento variam entre os que apresentam anti - MAG positivo e os que não apresentam a positividade para este anticorpo (MEHNDIRATTA et al., 2004; NOBILE-ORAZIO, 2010).

A vasculite livedoide é uma doença rara, de etiologia incerta, mais comum em mulheres jovens e de meia-idade, que tem como apresentação clínica máculas purpúricas e pápulas em membros inferiores, que evoluem para úlceras de forma irregular, dolorosas que, finalmente, curam como cicatrizes brancas estreladas ou atrofia branca. Geralmente apresenta um curso crônico com exacerbações sazonais e tem sido descrita como uma entidade única ou em associação com outras doenças, como LES, síndrome do anticorpo antifosfolípido e outras condições como anormalidades do sistema de coagulação (deficiência de proteína C, anormalidades do sistema ativador do plasminogênio tecidual, de antitrombina III, níveis elevados de homocisteína e mutações do fator V Leiden) (KIM et al., 2011; OSADA; KIMURA; KAWANA, 2010; TOTH et al., 2003).

O envolvimento do SNP na vasculite livedoide é muito raro e geralmente se apresenta como mononeuropatia múltipla, sensitiva, com padrão de lesão axonal no estudo eletrofisiológico e histopatológico. Embora a patogênese da doença seja

debatida entre ser vaso-oclusiva e vasculite, os estudos patológicos e etiológicos inclinam em direção ao mecanismo de vaso-oclusão como uma patogênese primária (KIM et al., 2011; OSADA; KIMURA; KAWANA, 2010; TOTH et al., 2003).

3.1.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia das vasculites ainda não é totalmente compreendida e pode variar entre diferentes doenças. Mecanismos imunológicos desempenham um papel ativo na mediação da inflamação dos vasos sanguíneos. ANVNS e a maioria das neuropatias por vasculite sistêmica são mediadas por mecanismos celulares (citotoxicidade de células T e de hipersensibilidade do tipo tardia), mas também podem ocorrer por mecanismos humorais e imunocomplexos (CHALK; DICK; CONN, 1993; COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; KHASNIS; LANGFORD, 2009; KINTER et al., 2010; LANGFORD, 2010; RUZZENENTI et al., 2001). Os efeitos resultantes sobre o vaso sanguíneo são uma combinação da ação do sistema imunológico e a resposta do endotélio e da parede do vaso. Para quase todas as formas de vasculite, o fator desencadeante da resposta inflamatória (por exemplo, o antígeno) é desconhecido (KHASNIS; LANGFORD, 2009). As doenças por possíveis mecanismos fisiopatológicos estão relacionadas na tabela 1 (KHASNIS; LANGFORD, 2009; LANGFORD, 2010).

Muitos genes estão envolvidos na resposta inflamatória de células T e de macrófagos a fim de regular positivamente a expressão/proliferação dessas células. As análises de expressão do ácido ribonucleico (RNA) mensageiro de biópsias de pacientes com PAN e crioglobulinemia relacionada ao vírus da hepatite C revelaram um perfil de citocinas de células T-*helper* e regulação positiva de citocinas e receptores de citocinas envolvidos na migração e ativação de células T e macrófagos (COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; KINTER et al., 2010).

O nervo periférico de pacientes com vasculite demonstra uma predominância marcante de CD41 e CD81 de células T e macrófagos, e muitas das células T expressam marcadores característicos de linfócitos T citotóxicos. As células apresentadoras de antígenos (CAAs) estão também aumentadas no epineuro. A molécula coestimuladora induzível, que é expressa preferencialmente por células efectoras de memória CD4/CD8, é regulada positivamente nas células T

epineurais, enquanto a coestimuladora ligante é regulada positivamente no epineuro de macrófagos, sugerindo que os macrófagos atuam como CAAs para reestimular células T ativadas. Estes achados suportam um modelo patogênico onde células T autoreativas são recrutadas para o SNP; reconhecem autoantígenos glicolipídicos ou antígenos peptídicos; macrófagos, células de Schwann, e/ou células endoteliais sofrem ativação e, em seguida, amadurecem ou recrutam células T citotóxicas que lesam os vasos do epineuro, produzindo necrose fibrinoide e outros sinais de dano vascular (COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; KHASNIS; LANGFORD, 2009; LANGFORD, 2010).

Mecanismos humorais também estão associados com a neuropatia por vasculite. As paredes dos vasos do epineuro frequentemente contêm depósitos de imunoglobulina e complemento. O depósito de complexos imunes, como IgM, fibrinogênio, C3 e complexo de ataque a membrana (MAC), ou formação *in situ* com a ativação subsequente e recrutamento de fagócitos constituem outro mecanismo de dano vascular. Os complexos imunes são fagocitados através da interação dos receptores Fc de neutrófilos com a parte Fc do anticorpo complexado. As enzimas proteolíticas, radicais livres e vários peptídeos inflamatórios são liberados por células polimorfonucleares que danificam a parede do vaso (CHALK; DICK; CONN, 1993; COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; SAID; LACROIX, 2005).

Outros mecanismos humorais podem estar envolvidos na patogênese de vasculite, incluindo anticorpos contra as células endoteliais encontrados em várias doenças sistêmicas e do tecido conjuntivo, porém a sua presença é variável. São mais frequentemente encontrados em condições que são raramente associadas ao envolvimento do SNP, tais como esclerodermia, doença de Kawasaki ou LES (SAID; LACROIX, 2005).

O envolvimento vascular é atualmente considerado uma via comum em algumas doenças, sejam elas puramente inflamatórias ou infecciosas, mediadas por imunocomplexos, que são encontrados na circulação quando a doença está ativa e, em alguns pacientes, seus níveis podem estar elevados independentemente da atividade de doença. A forma lepromatosa da hanseníase, por exemplo, é caracterizada pela presença de imunocomplexos circulantes e depósitos de imunoglobulinas e complemento em lesões vasculares de diferentes órgãos,

incluindo depósitos na *vasa nervorum*, e a reação de Arthus é considerada o mecanismo de base (PANDEY; NAYAK; MEHNDIRATTA, 2013).

MEDIADO POR ANTICORPOS
Granulomatose eosinofílica com poliangeíte
Poliangeíte microscópica
Granulomatose com poliangeíte
MEDIADO POR IMUNOCOMPLEXOS
Vasculite crioglobulinêmica
Vasculite induzida por drogas
Púrpura de Henoch-Schönlein
PAN associada à hepatite B
MEDIADA POR CÉLULAS T
Arterite de células gigantes
Arterite de Takayasu
Granulomatose com poliangeíte

Fonte: Langford (2010).

Quadro1: Possíveis mecanismos das vasculites

3.1.3 Classificação das vasculites

Em 1994, o Consenso da Conferência de Chapel Hill (CHCC1994) propôs uma nomenclatura para a classificação da vasculite com base no tamanho e histopatologia dos vasos envolvidos. A arterite de células gigantes e a arterite de Takayasu acometem principalmente grandes vasos; a PAN e a doença de Kawasaki envolvem pequenas e médias artérias e a granulomatose com poliangeíte, granulomatose eosinofílica com poliangeíte, poliangeíte microscópica,

púrpura de Henoch-Schönlein, vasculite crioglobulinêmica e a vasculite leucocitoclástica cutânea afetam predominantemente a microcirculação (com pequenas e médias artérias menos comumente envolvidas) (COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; JENNETTE et al., 2013).

O Consenso Internacional revisado da Conferência de Chapel Hill de 2012 (CHCC2012) alterou a nomenclatura para as vasculites previamente definidas e adicionou categorias não incluídas no CHCC1994, melhorando a compreensão da doença. Os epônimos estão sendo eliminados, exceto para os transtornos com patogênese mal definida. A nomenclatura manteve foco nas etiologias não infecciosas, que foram categorizadas, integrando o conhecimento sobre etiologia, patogenia, patologia, dados demográficos e marcadores clínicos. O primeiro nível de categorização ainda é pelo tamanho dos vasos predominantemente envolvidos (COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013; JENNETTE et al., 2013).

Segue a classificação:

- a) Vasculite de pequenos vasos por imunocomplexos;
- b) Vasculite crioglobulinêmica;
- c) Vasculite por Ig A (Henoch-Schönlein);
- d) Vasculite urticariforme hipocomplementêmica (vasculite anti-C1q);
- e) Doença anti-glomerular basal.

Vasculite de pequenos vasos associada ao anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA):

- a) Poliangeíte microscópica
- b) Granulomatose com poliangeíte (Granulomatose de Wegener)
- c) Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Straüss)

Vasculite de médios vasos:

- a) Poliarterite nodosa;
- b) Doença de Kawasaki.

Vasculite de grandes vasos:

- a) Arterite de células gigantes;
- b) Arterite de Takayasu.

Vasculite de vasos de tamanho variável:

- a) Doença de Behçet;
- b) Síndrome de Cogan;
- c) Vasculite de órgão único;
- d) Vasculite leucocitoclástica cutânea;
- e) Arterite cutânea;
- f) Vasculite primária do sistema nervoso central;
- g) Aortite isolada;
- h) Outro.

Vasculite associada com doença sistêmica:

- a) Vasculite lúpica;
- b) Vasculite reumatoide;
- c) Vasculite por sarcoidose;
- d) Outros.

Vasculite associada com provável etiologia:

- a) Vasculite crioglobulinêmica associada ao vírus da hepatite C;
- b) Vasculite associada ao vírus da hepatite B;
- c) Aortite associada à sífilis;
- d) Vasculite por imunocomplexos associada a drogas;
- e) Vasculite associada a drogas e ao ANCA;
- f) Vasculite associada ao câncer;
- g) Outros.

Os anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) são autoanticorpos dirigidos a enzimas de grânulos de neutrófilos e monócitos, presentes quase que exclusivamente em vasculites granulomatosas. Recentemente, estes autoanticorpos foram encontrados em outras doenças auto-imunes, bem como doenças infecciosas (EDINGTON et al., 2007).

O interesse em estudar o ANCA surgiu na década de 1960, juntamente com a descoberta de técnicas de detecção de autoanticorpos por imunofluorescência indireta. No entanto, apenas na década de 1980, esse anticorpo passou a ser

utilizado para o diagnóstico e acompanhamento da granulomatose com poliangeíte (EDINGTON et al., 2007).

Classicamente, existem dois grandes padrões de coloração de imunofluorescência: (1) c-ANCA, uma predominante citoplasmática, que se correlaciona com a presença de anticorpos contra a proteinase 3 (PR3) e proteinase 2 (PR2) uma coloração predominante perinuclear padrão, p-ANCA, que se correlaciona com os anticorpos dirigidos contra outras proteínas, particularmente, mieloperoxidase (MPO) (EDINGTON et al., 2007).

Até recentemente, o ANCA, especialmente c-ANCA era considerado exclusivo das vasculites granulomatosas, principalmente da granulomatose com poliangeíte. No entanto, sua presença tem sido demonstrada em outras doenças, tais como AR, LES, doença inflamatória intestinal, exposição ocupacional à sílica, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), endocardite bacteriana subaguda e hanseníase (EDINGTON et al., 2007).

3.1.4 Características neurofisiológicas

A apresentação neurofisiológica mais comum nas vasculites é de neuropatia axonal assimétrica (aproximadamente 65% dos casos) e, menos frequentemente, pode apresentar desmielinização segmentar. Estas formas de apresentação são produzidas por vários mecanismos fisiopatológicos (BENNETT et al., 2008; ROSSI; DI COMITE, 2009).

A lesão do nervo periférico geralmente é acentuada na porção distal, mas com fraqueza proximal concomitante. Os membros inferiores geralmente são mais acometidos do que os membros superiores (ROSSI; DI COMITE, 2009).

As lesões nas gamopatas de significado indeterminado são predominantemente desmielinizantes, porém pode ocorrer uma combinação de neuropatia desmielinizante e axonal. Há relatos de neuropatia axonal pura (MEHNDIRATTA et al., 2004).

3.1.5 Achados histopatológicos

De forma mais ampla, podemos dizer que a biópsia de nervo decorrente de vasculite revela alterações compatíveis com neuropatia axonal, incluindo a diminuição da densidade de fibras nervosas mielinizadas, degeneração walleriana e regeneração axonal. A perda axonal tende a ser centrofascicular em áreas proximais, mas torna-se multifocal com a progressão da doença. Afeta vasos principalmente do epineuro, com diâmetros de 50 μm a 300 μm ³. A vasculite isolada do SNP envolve vasos menores que 100 μm , mas este não é um achado patognomônico de neuropatia por vasculite não-sistêmica, pois pode ocorrer em doenças como AR, LES e vasculites associadas a uma provável etiologia (por exemplo, por droga, associada à hepatite B e C, PAN, vasculite crioglobulinêmica e câncer associado à vasculite) (COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013).

Contudo, em algumas condições os achados histopatológicos do nervo periférico podem ser mais específicos. Na vasculite livedoide são deposição de fibrina no interior das paredes dos vasos sanguíneos acometidos e formação de trombo intraluminal, com padrão inflamatório limitado (KIM et al., 2011). Já na gamopatia monoclonal de significado indeterminado por IgA são geralmente compatíveis com desmielinização, porém há relatos de predomínio de lesões axonais ou mistas (MEHNDIRATTA et al., 2004; VALLAT et al., 2000; YEUNG et al., 1991). No exame de microscopia eletrônica, depósitos de IgA, alargamentos regulares das lamelas de mielina são evidentes, tanto de fibras mielinizadas de pequeno calibre quanto de grande calibre. Não há infiltrado inflamatório no epineuro e perineuro, nem outros achados de vasculite (VALLAT et al., 2000; MEHNDIRATTA et al., 2004). Infiltrado inflamatório endoneural por linfócitos B já foi relatado (MEHNDIRATTA et al., 2004).

3.2 A HANSENÍASE

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica endêmica no Brasil, causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), que parasita os macrófagos e as células de Schwann, com afinidade por células do

tecido cutâneo e de nervos periféricos, podendo levar, em alguns casos, a perdas sensitivas e motoras graves (CHAUHAN, WAKHLU, AGARWAL, 2010; EDINGTON et al., 2007; JARDIM et al., 2004, 2015; PANDEY; NAYAK; MEHNDIRATTA, 2013). O neurotropismo parece ter relação com a presença do glicolípido fenólico-1 (PGL-1) na sua parede (EDINGTON et al., 2007; JARDIM et al., 2015; PANDEY; NAYAK; MEHNDIRATTA, 2013).

A transmissão ocorre principalmente pela via respiratória, porém há também evidência de que pode ocorrer através do contato com a lesão cutânea. O mecanismo de difusão a partir do local primário para a localização final na pele e nos nervos não é claro. O período de incubação entre a infecção e as manifestações clínicas é variável, mas parece ser mais curto para a doença paucibacilar (na ordem de 2-5 anos) do que para a multibacilar (na ordem dos 5-10 anos ou mais) (WHO, 2012).

O Brasil é o país que possui a segunda maior prevalência de hanseníase do mundo, perdendo somente para a Índia, sendo responsável por 94% dos casos diagnosticados no continente americano. A taxa de prevalência varia de acordo com a região do país: aproximadamente 53% dos casos registrados são originados do Norte e Nordeste, como 40% dos novos casos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (EDINGTON et al., 2007).

3.2.1 Formas clínicas e diagnóstico

A partir de variações na resposta imune dos pacientes, a hanseníase pode evoluir para cura ou diferentes formas de apresentação clínica. Pela classificação de Ridley-Jopling (RIDLEY; JOPLING, 1966), criaram-se grupos dentro do espectro de resposta imune celular do paciente, considerando também critérios clínicos e bacteriológicos, mas principalmente baseada nos aspectos imunológicos: duas formas polares tuberculoide-tuberculoide (TT) e lepromatoso-lepromatoso (LL) e o grupo “borderline”: *borderline-tuberculoide* (BT), *borderline-borderline* (BB), *borderline-lepromatoso* (BL). Estes três últimos constituem o grupo clinicamente complexo e caracterizado pela instabilidade clínica, imunológica e histopatológica (FOGAGNOLO et al., 2007; RIDLEY; JOPLING, 1966). Em 1974, a forma clínica

indeterminada (I) foi acrescentada à classificação de Ridley e Jopling que, por representar um estágio inicial no qual não há resposta imune definida, não foi incluída na classificação inicial, e pode evoluir para qualquer uma das formas acima descritas (RIDLEY, 1974).

O diagnóstico da hanseníase é definido pela presença de alterações dermatológicas e neurológicas (placas hipocrômicas com alteração da sensibilidade, espessamento neural) e baciloscopia positiva (somente nos multibacilares, os paucibacilares tem baciloscopia negativa) (CHAUHAN, WAKHLU, AGARWAL, 2010; JARDIM et al., 2003; RIDLEY, 1974; WHO, 2012).

Em 1981, o Grupo de Estudos sobre Quimioterapia da Hanseníase para Programas de controle da WHO, criou uma classificação operacional com fins de tratamento. Classificou os pacientes como multibacilar (MB) e paucibacilar (PB) de acordo com o grau de positividade da baciloscopia. A hanseníase multibacilar inclui as formas LL, BL e BB da classificação de Ridley-Jopling e é definida pelo índice baciloscópico de 2 ou mais em qualquer local da pele onde foi obtido o esfregaço. Já a hanseníase paucibacilar inclui as formas I, TT e BT e é definida pelo índice baciloscópico menor que 2 em todos os locais da pele (WHO, 2012).

3.2.1.1 Estados reacionais e neurite reacional

Durante o curso crônico da doença podem ocorrer episódios inflamatórios agudos denominados de reações ou estados reacionais. As reações do tipo 1 ou reação reversa são mediadas pela imunidade celular e se apresentam clinicamente por neurite reacional ou eritema e edema das lesões da pele (FOGAGNOLO et al., 2007; RIBEIRO et al., 2007); as reações do tipo 2 envolvem imunocomplexos e incluem o eritema nodoso, o eritema multiforme, as neurites reacionais e o fenômeno de Lúcio (FOGAGNOLO et al., 2007; GUERRA et al., 2004; RIBEIRO et al., 2007).

O eritema nodoso ocorre quase que exclusivamente na hanseníase lepromatosa, geralmente dentro de 2 anos do início do tratamento. Às vezes, a reação do tipo 2 pode ser a apresentação inicial da hanseníase e caracteriza-se por eritema doloroso, pápulas, fadigabilidade, febre, linfadenopatia, uveíte, orquite,

mastite, periostite, glomerulonefrite ou neuropatia aguda (FOGAGNOLO et al., 2007; PANDEY; NAYAK; MEHNDIRATTA, 2013).

A neurite reacional pode estar associada às reações do tipo 1 ou tipo 2, mas também podem ocorrer de forma isolada, como um episódio reacional.

O fenômeno de Lúcio foi descrito em 1852 por Rafael Lucio e Ignácio Alvarado e recebeu essa denominação em 1948 por Latapi e Zamora. É uma variante da reação tipo 2 e caracteriza-se histologicamente como vasculite aguda necrosante (FOGAGNOLO et al., 2007; RIBEIRO et al., 2007; WALLIN et al., 2009).

Durante as reações, os exames laboratoriais (velocidade de hemossedimentação - VHS - e autoanticorpos) podem estar alterados, assemelhando-se a doenças reumatológicas. Ocorre uma ativação de linfócitos B policlonais na doença que resulta em produção elevada de diferentes autoanticorpos, incluindo fator reumatoide (FR), fator anti-nuclear (FAN) e ANCA (EDINGTON et al., 2007; RIBEIRO et al., 2007).

3.2.1.2 Forma neural pura

A forma neural pura é uma entidade nosológica que se caracteriza pela evidência clínica de déficit do nervo periférico, com ou sem espessamento, na ausência de qualquer sinal de inflamação da pele ou história prévia de lesão cutânea. É conhecida também como hanseníase neurítica ou polineurítica, bem como neural primária, neurítica pura e neurítica primária. Esta forma não faz parte da classificação de Ridley e Jopling e, para fins de tratamento, é classificada como paucibacilar (JARDIM et al., 2003).

Os sinais e sintomas mais comuns são alterações sensitivas, como hipoestésias, parestesias e dor e espessamento de nervos (JARDIM et al., 2003).

O diagnóstico da forma neural pura é confirmado pelo exame histopatológico de amostras de nervo colhidas por biópsia feitas em pacientes com neuropatia periférica. A detecção de ácido desoxirribonucleico (DNA) do *Mycobacterium leprae* e a sorologia de anticorpos anti-PGL1 também são métodos laboratoriais auxiliares. Na forma neural pura definida, a apresentação clínica deve ser consistente com hanseníase, com infiltrado inflamatório com BAAR positivo na histopatologia ou

reação em cadeia da polimerase (PCR) positivo para *Mycobacterium leprae*. Na forma provável, a apresentação clínica deve ser consistente com hanseníase e a histopatologia deve apresentar granuloma epitelióide, infiltrado mononuclear endoneural ou fibrose (JARDIM et al., 2003, 2004).

3.2.2 Acometimento do SNP

As pequenas fibras nervosas amielínicas, bem como as pouco mielinizadas são acometidas inicialmente e, durante a progressão da infecção, o *Mycobacterium leprae* induz a desmielinização e/ou lesão axonal, que afeta progressivamente fibras grossas. A representação clínica deste processo é a mononeuropatia múltipla, presente tanto nas fases de diagnóstico quanto durante e após o tratamento, desenvolvida pelo envolvimento simultâneo e/ou sequencial de múltiplos nervos, não contíguos. Os nervos mais comumente comprometidos são os sensitivos (JARDIM et al., 2015).

Polineuropatia distal também pode ocorrer mais raramente e geralmente é decorrente de um somatório de sucessivas de lesões do nervo periférico, além de mononeuropatia (JARDIM et al., 2015; PANDEY; NAYAK; MEHNDIRATTA, 2013).

Os achados de vasculite na hanseníase geralmente são encontrados nos estados reacionais, que seria a reação tipo 2 (eritema nodoso hansênico) e tipicamente envolve a pele e múltiplos sistemas. Esta reação pode ser associada com a formação de complexos imunes, que são responsáveis pela paniculite, vasculite e lesão neural. Pacientes com hanseníase lepromatosa que desenvolvem eritema nodoso apresentam níveis mais elevados de certas citocinas, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que podem induzir a desmielinização dos nervos periféricos e apresentação clínica mimetizando uma síndrome de Guillain-Barré, já descrita em pacientes com e sem reação (PANDEY; NAYAK; MEHNDIRATTA, 2013).

3.2.3 Achados neurofisiológicos

A neuropatia na hanseníase caracteriza-se por desmielinização segmentar seguida por axonopatia secundária e este padrão também se reflete no estudo eletrofisiológico (PANDEY; NAYAK; MEHNDIRATTA, 2013). A desmielinização, também pode ser observada durante e após o tratamento e, comumente, envolve grandes nervos mielinizados motores durante o processo inflamatório (neurite). Durante as reações, bloqueio de condução parcial, juntamente com dispersão temporal são características importantes da ENMG, que podem ser revertidas após o tratamento específico (JARDIM et al., 2015).

3.2.4 Achados histopatológicos

O estudo histopatológico do nervo é uma ferramenta útil para a confirmação do diagnóstico dos pacientes com hanseníase principalmente da forma neural pura (JARDIM et al., 2003, 2004). A presença do bacilo *Mycobacterium leprae* só é demonstrada em uma porcentagem pequenadas amostras de biópsia de nervo, em torno de 10% (ANTUNES et al., 2012). O diagnóstico de hanseníase pode ou não estar acompanhado pela variedade de alterações inflamatórias e estruturais. Em seu trabalho, Antunes e colaboradores (2012) encontraram infiltrado inflamatório epi, peri e endoneural do tipo mononuclear, granuloma epitelióide, além do edema subperineural como sinal inflamatório precoce. Achados inespecíficos tais como infiltrado inflamatório crônico discreto não granulomatosos epi, peri e endoneural, fibrose e hialinização dos ramos neurais também foram descritos para a forma neural pura. Já nos estágios tardios, pode-se observar extensa fibrose e hialinização do endoneuro e completa destruição da arquitetura do nervo (ANTUNES et al., 2012; JARDIM et al., 2004).

3.2.4.1 Achados histopatológicos de vasculite na hanseníase

A vasculite no contexto de hanseníase é amplamente descrita sob o aspecto cutâneo, principalmente nas reações, como no eritema nodoso hansênico (ENH) (FOGAGNOLO et al., 2007; GUERRA et al., 2004; MURPHY et al., 1986; PANDEY; NAYAK; MEHNDIRATTA, 2013; RIBEIRO et al., 2007; WALLIN et al., 2009). Histopatologicamente, ele é caracterizado pela presença de histiócitos espumosos repletos de bacilos, entremeados por neutrófilos, na derme e, às vezes, na hipoderme, exceto em estágios mais tardios em que predominam os linfócitos, sendo que a vasculite de pequenos vasos é encontrada em cerca de metade dos casos (GUERRA et al., 2004; MURPHY et al., 1986). Pode ocorrer uma vasculite leucocitoclástica neutrofílica ocasionalmente entremeada por eosinófilos (GUERRA et al., 2004; MURPHY et al., 1986). Há relatos de vasculite necrosante (FOGAGNOLO et al., 2007; GUERRA et al., 2004; MURPHY et al., 1986; RIBEIRO et al., 2007). Infiltrado linfocitário e plasmocitário pode ser visto em lesões mais antigas (GUERRA et al., 2004; MURPHY et al., 1986).

Entretanto, há poucos dados na literatura atual sobre os achados histopatológicos de neuropatia vasculítica na hanseníase.

No estudo de Chimelli, Freitas e Nascimento (1997), com o objetivo de avaliar o valor da biópsia de nervo para o diagnóstico de hanseníase nos casos sem lesões cutâneas e a eficácia do tratamento, 53 pacientes com o diagnóstico de hanseníase (suspeita ou confirmada pela lesão de pele) com sinais clínicos e eletrofisiológicos de neuropatia periférica foram biopsiados. Dois aspectos importantes encontrados no trabalho foram a observação de bacilos no corte semifino, com BAAR prévio negativo, e a ocorrência de vasculite linfocítica, fibrose perineural, presença de inflamação, aumento da pressão endoneural e microvasculite aguda levando ao desenvolvimento de infartos focais do nervo (CHIMELLI; FREITAS; NASCIMENTO, 1997).

A vasculite na hanseníase está provavelmente relacionada com a reação reversa (geralmente observada nas formas *borderline* e tuberculoide), quando há súbito aparecimento de bacilos e novas lesões agudas, e por vezes precipitada pelo tratamento. Conforme ocorre na lesão cutânea do eritema nodoso hansênico, a

reação inflamatória pode ocorrer também no nervo, levando a vasculite e necrose isquêmica, como em dois casos do estudo de Chimelli, Freitas e Nascimento (1997).

Histopatologicamente, a vasculite neural na hanseníase apresenta necrose de coagulação e não caseosa. Outras alterações vasculares como fenestrações, alargamento das junções endoteliais, aumento da permeabilidade vascular e hipertrofia de células endoteliais, contribuem para a lesão nervosa. Além disso, a membrana basal proeminente pode agravar a neuropatia, ao dificultar a difusão de oxigênio, nutrientes e metabólitos. A hipertrofia de células endoteliais ocorre na hanseníase tuberculoide na medida em que o lúmen dos vasos é obliterado (CHIMELLI; FREITAS; NASCIMENTO, 1997; YAJIMA et al., 1991).

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO E ROTINA DE AVALIAÇÃO

Foi realizado um estudo analítico retrospectivo dos pacientes submetidos à análise histopatológica de amostras de nervo colhidas por biópsias para investigação de neuropatia periférica no ASA/FIOCRUZ, através de consulta ao banco de dados, de janeiro de 2001 a maio de 2014. Neste período foram biopsiados 514 pacientes, sendo 214 diagnosticados com hanseníase, 147 com a forma neural pura, 36 com neurite reacional, 31 com recidiva e 86 sem diagnóstico. Foram selecionadas 20 biópsias de nervo de pacientes com sinais de vasculite, obedecendo aos critérios do *Peripheral Nerve Society Guideline*, de 2010. As amostras de nervo foram submetidas às colorações hematoxilina-eosina (HE), tricrômico de Gomori e Wade e realizados cortes semifinos, corados pelo azul de toluidina.

No ASA/FIOCRUZ é realizada a investigação de pacientes encaminhados dos serviços públicos e privados de saúde do estado do Rio de Janeiro com suspeita de hanseníase, além de contatos de pacientes já diagnosticados com hanseníase que são acompanhados no serviço.

Em todos os casos, os registros médicos foram revisados para coletar dados demográficos, incluindo sexo e idade do paciente, e informações clínicas, como quadro clínico, tratamento, resposta à terapêutica, evidência de envolvimento de múltiplos órgãos por vasculite e doenças coexistentes. As informações dos pacientes são armazenadas em banco de dados, com informações de identificação, dados clínicos iniciais e de seguimento das diferentes especialidades e resultados dos exames complementares, principalmente os valores de estudo eletroneuromiográfico, que são importados automaticamente a partir do programa do aparelho utilizado na realização do exame, evitando-se possíveis erros de digitação.

Os pacientes selecionados neste estudo foram avaliados sob o aspecto clínico/dermatológico, clínico/neurológico, laboratorial, eletrofisiológico e histopatológico. Através desta rotina, dos 20 casos de vasculite, foi realizado o diagnóstico de hanseníase de seis pacientes, sendo três casos da forma neural pura da hanseníase e três de neurite reacional pela hanseníase. Os outros 14 casos sem

definição etiológica da vasculite foram avaliados pelo serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE).

4.1.1 Avaliação clínica

4.1.1.1 Exame dermatológico

Todos os pacientes foram examinados, rotineiramente, por médicos dermatologistas no momento da admissão, com descrição das características e distribuição das lesões cutâneas existentes (caso existissem) e anotadas em diagrama esquemático representando o corpo humano. Foram realizados os exames de baciloscopia, com coleta de linfa no lóbulo auricular direito, lóbulo auricular esquerdo, cotovelo direito, cotovelo esquerdo, joelho direito e na lesão cutânea, quando presente, Mitsuda, teste de histamina e biópsia de pele para os casos suspeitos. Estes exames ajudam a confirmar ou descartar o diagnóstico das formas cutâneas, fornecendo o diagnóstico histopatológico para corroborar a classificação da forma clínica, além da classificação para fins de tratamento (paucibacilar ou multibacilar).

Todos os pacientes com sinais e sintomas de comprometimento do nervo periférico foram encaminhados para a Neurologia, para a exclusão da forma neural pura da hanseníase.

4.1.1.2 Exame neurológico

O serviço de neurologia avaliou os pacientes com suspeita de neuropatia periférica, realizando o exame clínico e neurológico, com ênfase no exame dos nervos periféricos, e ENMG.

Os pacientes que apresentaram suspeita clínica de dor neuropática (DN) foram submetidos às escalas de diagnóstico de DN validadas para o português LANSS (*The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs*) (ANEXO A) e DN4 (*Doleur neuropathique en 4 questions*) (ANEXO B), a fim de confirmar o

diagnóstico de DN (pacientes com pontuação maior ou igual a 4 no DN4 e/ou maior ou igual a 12 na LANSS).

Os nervos foram examinados através da palpação, com especial atenção à consistência e presença de nódulos e de dor à compressão. As superfícies palmares e plantares foram examinadas para verificar presença de cianose ou eritrocianose. A avaliação de queixas como a dor espontânea e parestesias foi registrada através da escala de Likert 11 pontos (0= sem sintomas, 10= pior sensação imaginável), após esclarecimento para o paciente sobre as diferenças entre dor e parestesias.

A sensibilidade tátil foi testada usando monofilamentos de nylon de Semmes-Weinstein e diferentes respostas sensitivas foram mapeadas através de valores aplicados a cada filamento. Foi aplicado um escore de acordo com sítios dermatológicos testados, sendo 5 pontos para a percepção do filamento de 0.05g, 4 pontos para o filamento de 0.2g, 3 pontos para o filamento de 2.0g, 2 pontos para o filamento de 4.0g, 1 ponto para o filamento de 300g e zero para anestesia tátil. A avaliação da sensibilidade dolorosa foi testada através de material pontiagudo, sendo então 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 foi avaliada utilizando-se um instrumento de metal, como o diapasão resfriado, sendo fornecido o mesmo escore anteriormente citado para a sensibilidade dolorosa, graduando-se 2, 1 e 0, respectivamente, para áreas com sensibilidade normal, hipoestésicas e com anestesia térmica. Foram avaliadas áreas inervadas por diferentes nervos, totalizando 26 regiões quando somados os lados direito e esquerdo. O escore sensitivo máximo é de 234 pontos, ou seja, é considerado como comprometimento sensitivo escore < 234.

A força foi testada de acordo com a escala do *The 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 esta reduzida

5 = força normal

Os nervos examinados foram: radial (avaliação dos músculos extensor próprio do índice e extensor comum dos dedos), ulnar (avaliação dos músculos abdutor curto do mínimo e primeiro interósseo dorsal), mediano (avaliação dos músculos abdutor curto do polegar e oponente do polegar) e fibular (avaliação dos músculos tibial anterior e extensor curto dos dedos).

Os reflexos tendinosos foram testados usando um martelo de Taylor, sendo fornecido um escore graduando-se 3 para hiperreflexia, 2 para reflexo normal, 1 para hiporreflexia e 0 para arreflexia. Foram examinados os tendões bicipitais, tricipitais, estilorrádial, patelares e aquileus.

A sensibilidade vibratória foi avaliada usando um diapásio de 128 Hz, sendo fornecido um escore graduando-se 2 para percepção normal da vibração, 1 para hipopalestesia e 0 para apalestesia. A percepção da vibração foi observada nas extremidades ósseas do maléolo externo, processo estilóide, clavícula e cabeça da fíbula, de ambos os lados.

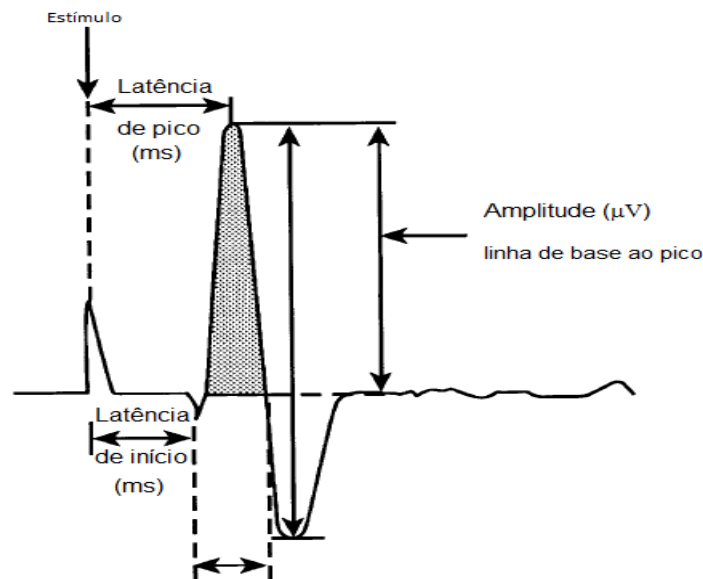
Os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais que incluem hemograma, eletrólitos, função renal e hepática, glicemia de jejum, proteínas totais e frações, proteína C reativa, VHS, sorologias para sífilis, HIV I e II, vírus T - linfotrófico humano I e II (HTLV I e II) e hepatites B e C.

4.1.1.3 Avaliação neurofisiológica

A ENMG foi realizada com o paciente em posição supina, com a exposição necessária dos membros superiores e inferiores livres de qualquer objeto como relógio, pulseiras e calçados, usando o aparelho Neuropack S1-EMG/EP *Measuring System* MEB-9400K (Nihon Kohden Corp, Tóquio, Japão), de quatro canais. Todos os pacientes foram orientados previamente sobre o método de realização do exame com a utilização de estímulos elétricos.

A temperatura da sala foi mantida entre 20-23°C. Embora a temperatura cutânea não tenha sido monitorada, sempre que uma latência alterada era obtida, o membro examinado era aquecido e reexaminado. A pele foi limpa com álcool hidratado para eliminação da oleosidade. Em todos os pacientes foram examinados nervos sensitivos e motores.

O exame da neurocondução sensitiva consistiu das medidas das latências distais (LD), amplitudes dos potenciais de ação sensitivos (PANS) e velocidade de condução nervosa (VCN) dos nervos medianos, ulnares e nervos radiais nos membros superiores e os nervos surais nos membros inferiores. Utilizou-se a técnica de estimulação antidrômica nos nervos surais e ortodrômica nos nervos medianos, ulnares e radiais. O eletrodo terra foi posicionado entre o eletrodo de captação e o eletrodo de estímulo. A faixa de filtragem do aparelho é de 20 a 3 Hz. A latência foi calculada do ponto zero até a primeira deflexão negativa, em milissegundos (ms) e a amplitude foi calculada, em microvolts (μV), da linha de base até o pico de deflexão negativa, conforme mostra a figura 1.



Fonte: Isley e colaboradores (1993).

Figura 1: Representação esquemática do potencial de ação sensitivo

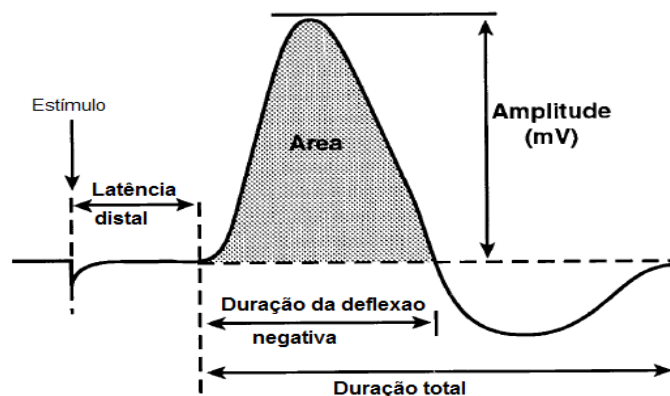
Para estudo do nervo mediano, o estímulo foi realizado utilizando eletrodos de anel em torno do terceiro quirodáctilo, estando o eletrodo ativo no terço proximal da primeira falange e o referencial na terceira falange. Os potenciais foram obtidos na face anterior do antebraço, entre os tendões dos músculos palmar longo e flexor radial do carpo, através de eletrodos de superfície. Para estudo do nervo ulnar, o estímulo foi realizado utilizando eletrodos de anel em torno do quinto quirodáctilo, estando o eletrodo ativo no terço proximal da primeira falange e o referencial na

terceira falange. Os potenciais foram obtidos ao longo do curso do nervo, na borda medial da ulna, através de eletrodos de superfície. Para estudo do nervo radial, o estímulo foi realizado utilizando eletrodos de anel em torno do primeiro quirodáctilo, estando o eletrodo ativo no terço proximal da primeira falange e o referencial na segunda falange. Os potenciais foram obtidos ao longo do curso do nervo, junto à borda lateral do rádio. Para estudo do nervo sural, os potenciais foram obtidos utilizando-se eletrodos de superfície, com o eletrodo receptor localizado na região intermediária entre o maléolo lateral e o calcâneo. O nervo foi estimulado na região dorsal da perna, em linha mediana.

O estudo da condução motora constituiu da medida das LD, das amplitudes dos potenciais de ação da unidade motora (PAUM) e VCN, nos membros superiores, nos nervos medianos e ulnares, e, nos membros inferiores, nos fibulares. Os nervos medianos e ulnares foram estimulados a oito centímetros do ponto de captação. O eletrodo terra foi posicionado entre o eletrodo de captação e o eletrodo de estímulo. A faixa de filtragem do aparelho é de 20 a 3 Hz. A latência foi medida em ms, do ponto zero até o início da deflexão negativa e a amplitude foi medida em μV , da linha de base até o pico negativo, conforme mostra a figura 2. A VCN é calculada segundo a fórmula:

$$\text{VCN} = \frac{D}{\text{LP} - \text{LD}}$$

em que: D = Distância entre os pontos de estímulos proximal e distal, em milímetros (mm); LP = Latência proximal; LD = Latência distal.



Fonte: Isley e colaboradores (1993).

Figura 2: Representação esquemática do potencial de ação muscular composto

Para estudo do nervo mediano, o eletrodo ativo (de captação) foi colocado na região tenar e o eletrodo de referência na articulação metacarpofalangeana do primeiro quirodáctilo. O estímulo foi realizado na face anterior do antebraço, entre os tendões dos músculos palmar longo e flexor ulnar do carpo e na prega do cotovelo, medial ao tendão do músculo bíceps. Para estudo do nervo ulnar, o eletrodo ativo (de captação) foi colocado na região hipotenar e o eletrodo de referência na articulação metacarpofalangeana do quinto quirodáctilo. O estímulo foi realizado ao longo do curso do nervo: na borda medial da ulna, abaixo e acima da fossa cubital e na borda mediana do bíceps, no terço médio do braço. Para estudo do nervo fibular, o eletrodo ativo (de captação) foi colocado sobre o músculo extensor curto dos dedos, cerca de 3 cm da borda lateral do pé e, o eletrodo de referência, na articulação metatarsofalangeana do quinto pododáctilo.

Os valores normais para condução nervosa sensitiva e motora utilizados neste trabalho estão relacionados nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Valores sensitivos utilizados como referência

Nervo	Parâmetros	Valores normais	Valores alterados
Radial	Amplitude (μv)	$\geq 5,0$	0,01 - 4,99
	Latência (ms)	0,01 - 2,0	$\geq 2,1$
	Velocidade (m/s)	$\geq 35,00$	0,01 - 34,99
Mediano	Amplitude (μv)	$\geq 15,0$	0,01 - 14,99
	Latência (ms)	0,01 - 3,0	$\geq 3,01$
	Velocidade (m/s)	$\geq 41,01$	0,01 - 41,0
Ulnar	Amplitude (μv)	$\geq 10,0$	0,01 - 9,99
	Latência (ms)	0,01 - 2,49	$\geq 2,50$
	Velocidade (m/s)	$\geq 35,00$	0,01 - 34,99
Sural	Amplitude (μv)	$\geq 5,0$	0,01 - 4,99
	Latência (ms)	0,01 - 3,59	$\geq 3,60$
	Velocidade (m/s)	$\geq 38,00$	0,01 - 37,99

Tabela 2: Valores motores utilizados como referência

Nervos	Parâmetros	Valores normais	Valores alterados
	Amplitude (mv)	≥ 4,00	0,01 - 3,99
Mediano	Latência distal (ms)	0,01 - 3,79	≥ 3,80
	Velocidade (m/s)	≥ 52,00	0,01 - 51,99
	Amplitude (mv)	≥ 4,00	0,01 - 3,99
Ulnar	Latência distal (ms)	0,01 - 3,29	≥ 3,30
	Velocidade (m/s)	≥ 55,00	0,01 - 54,99
	Amplitude (mv)	≥ 2,00	0,01 - 1,99
Peroneal	Latência distal (ms)	0,01 - 4,59	≥ 4,60
	Velocidade (m/s)	≥ 42,00	0,01 - 41,99

Os achados do estudo da condução nervosa foram classificados como: a) normal; b) comprometimento axonal (definido quando existe queda da amplitude do potencial de ação muscular composto (CMAP) ou do PANS igual ou maior que 30% do limite inferior ou quando existe redução da amplitude menor que 30% e redução de 60-75% do valor da velocidade de condução sensitiva ou motora); c) comprometimento desmielinizante (definido quando existe prolongamento das latências em 20% ou mais dos CMAP e PANS e redução da velocidade de condução sensitiva ou motora em 35% ou mais do limite inferior de normalidade ou a combinação de redução da amplitude em mais de 20% com aumento da latência em 15-20%); d) misto, quando existe comprometimento axonal e desmielinizante; e) neuropático, quando existe anormalidade eletrofisiológica clara sem evidência eletrofisiológica suficiente para se distinguir entre perda axonal e desmielinização.

A definição de bloqueio de condução (BC) parcial consiste em redução de 50% ou mais das amplitudes proximais em relação às distais.

4.1.1.4 Biópsia de nervo

A biópsia de nervo periférico é indicada para definição etiológica da neuropatia quando os exames clínicos e complementares não definem nem excluem

hanseníase, na investigação da forma neural pura da hanseníase ou suspeita de recidiva em pacientes submetidos previamente ao tratamento para *Mycobacterium leprae*. O nervo escolhido geralmente obedece aos achados de comprometimento clínico e/ou neurofisiológico e sempre nervo sensitivo, podendo ser o cutâneo dorsal (ramo sensitivo do nervo ulnar), sural ou fibular superficial. A área próxima ao local da biópsia pode apresentar hipoestesia e, raramente, sensações de choque.

Este procedimento foi realizado após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO C), em sala reservada para tal finalidade no ASA/FIOCRUZ sob anestesia local. O paciente foi orientado sobre o leve desconforto da picada da agulha e a ardência ao se injetar o anestésico e que, após isto, o procedimento seria indolor, com duração média de 30 minutos. As amostras de nervo foram divididas em dois fragmentos: um foi imediatamente imerso em solução fixadora de Carson (formalina tamponada de Carson ou formalina em tampão Millonig) por 72 h para, posteriormente, passar pela rotina de parafina; o outro foi congelado para a detecção do DNA específico do *Mycobacterium leprae* pela reação em cadeia da polimerase.

As amostras foram enviadas com a ficha de identificação do paciente, descrição do nervo biopsiado e da suspeita clínica para o laboratório de patologia de hanseníase no Instituto Oswaldo Cruz (IOC) da FIOCRUZ, onde as lâminas foram preparadas, submetidas às colorações hematoxilina-eosina para análise de infiltrado inflamatório, tricromática de Gomori para avaliação de fibras nervosas e fibrose e pesquisa de BAAR segundo a técnica de Wade e realizados cortes semifinos, sendo avaliados pelo médico patologista. Neste estudo, as lâminas foram avaliadas por uma segunda pessoa, sem conhecimento do laudo prévio das lâminas.

O procedimento seguiu todas as normas médicas de segurança de forma a evitar qualquer complicação no local da biópsia, tais como infecções ou inflamações locais.

A definição histopatológica de vasculite obedeceu aos critérios do *Peripheral Nerve Society Guideline*, de 2010 (COLLINS et. al, 2010):

Critérios diagnósticos para neuropatia por vasculite patologicamente definida*:

I. Lesão ativa: biópsia de nervo demonstrando coleção de células inflamatórias na parede dos vasos e um ou mais sinais de dano vascular agudo:

1. Necrose fibrinoide;
2. Perda / interrupção do endotélio;
3. Perda / fragmentação da lâmina elástica interna;
4. Perda / fragmentação / separação de células musculares lisas na camada média (pode ser realçada com coloração de actina anti-músculo liso);
5. Trombose aguda;
6. Hemorragia vascular / perivascular; ou
7. Leucocitoclasia.

II. Lesão crônica com sinais de cura/reparo: biópsia do nervo demonstrando coleção de células inflamatórias mononucleares emparede do vaso e um ou mais sinais de dano vascular crônico com reparo:

1. Hiperplasia da íntima;
2. Fibrose da média;
3. Fibrose adventícia / periadventicial; ou
4. Trombose crônica com recanalização.

III. Não há evidência de outro processo da doença primária que possa confundir-se do ponto de vista histopatológico, tais como linfoma, granulomatose linfomatóide ou amiloidose.

* Presença de uma lesão crônica não exclui vasculite ativa (vasculites são geralmente segmentares e multifocais, produzindo lesões de diferentes idades no mesmo tecido ou órgão-fim).

Critérios diagnósticos para neuropatia por vasculite patologicamente provável:

I. Critérios patológicos não preenchidos para neuropatia por vasculite definida e

II. Alterações predominantemente axonais e

III. Inflamação perivascular acompanhada por sinais de danos vasculares crônicos ou ativos ou inflamação perivascular/vascular e pelo menos comum a classe adicional II ou III preditor patológico de neuropatia por vasculite definida: *

1. Deposição vascular de complemento, IgM ou fibrinogênio avaliada por imunofluorescência direta;
2. Depósitos de hemossiderina (coloração de Perls para ferro);
3. Perda de fibras nervosas de forma assimétrica / multifocal ou degeneração;
4. Degeneração axonal ativa proeminente, ou
5. Necrose de miofibras, regeneração ou infartos concomitante no músculo fibular curto na biópsia muscular (não explicada pela miopatia subjacente).

* Alterações adicionais usados por alguns investigadores como apoio de vasculite, mas falta de provas suficientes (mais de estudo obrigatório):

1. Neovascularização (Classe II / III, a evidência sugere que este achado provavelmente não é um preditor de vasculite);
2. Hemorragia endoneural (um estudo negativo classe II; positiva classe de estudo III);
3. Inflamação focal perineural, degeneração, espessamento (apenas evidência classe IV);
4. Neuroma por lesão, microfasciculação (apenas evidência classe IV) e
5. Axônios tumescentes cheios de organelas (um negativo, mas estudo classe II não convincente) e outro demonstrando experimentalmente alterações axonais de isquemia aguda, como por exemplo, axônios atenuados perfis achatados de mielina, perfis tubulares e citólise axonal.

Critérios diagnósticos para neuropatia por vasculite patologicamente possível:

- I. Critérios Patológicos para a neuropatia por vasculite definitiva ou provável, não preenchidos, e
- II. Alterações predominantemente axonais e
- III. Inflamação na parede do vaso, sem outros sinais de neuropatia vasculítica definitiva, ou

Um ou mais sinais de dano vascular ativo / crônico ou patológicos preditores de neuropatia por vasculite definida, sem inflamação da parede do vaso ou perivascular.

4.1.1.5 Avaliação reumatológica

Nos casos sem definição etiológica da vasculite, observada no estudo histopatológico, os pacientes foram encaminhados para o serviço de reumatologia do HUPE da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), submetidos à anamnese e ao exame reumatológico, dirigidos para as vasculites sistêmicas primárias, secundárias e seus diagnósticos diferenciais.

Os pacientes foram submetidos aos exames laboratoriais como hemograma completo, função renal (uréia e creatinina), função hepática (TGO, TGP, gama-GT, fosfatase alcalina), FAN, anti-DNA nativo (dupla-hélice), anti-SSA (RO), anti-SSB (LA), anti-SM, Anti-RNP, FR, ANCA, anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti-SCL (anti-topoisomerase), anti-centrômero, proteína C reativa, VHS, eletroforese de proteínas, dosagem de complemento (C3, C4, CH50), sorologias para sífilis, HIV I e II, HTLV I e II, hepatites B e C, crioglobulinas, pesquisa de elementos anormais e sedimento da urina (EAS) e radiografia de tórax. Exames adicionais como tomografia de tórax, abdome, seios da face e ultrassonografia de vias urinárias foram solicitadas somente em casos selecionados, na suspeita de envolvimento de outros órgãos.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises estatísticas foram conduzidas usando o programa de gráfico SPSS 16.0 (Chicago, Estados Unidos) para Windows. Média e mediana foram usadas para a descrição de dados quantitativos, valores mínimos e máximos para parâmetros contínuos e porcentagem para parâmetros categóricos. Os pacientes tiveram seus dados comparados em relação aos parâmetros avaliados através de teste qui-quadrado. A significância em todas as análises foi definida como $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

6.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

6.1.1 Dados demográficos, clínicos e neurofisiológicos

Dos 20 pacientes selecionados no estudo, 11 pacientes foram homens (55%) e 09 mulheres (45%). O gráfico 1 mostra os diagnósticos encontrados, o gráfico 2 a distribuição dos diagnósticos por sexo e a tabela 3 resume as comorbidades encontradas e o envolvimento de diversos órgãos. A idade média foi de 53, com mediana de 54 e intervalo de idade de 18 a 83 anos. O gráfico 3 mostra os diagnósticos por idade.

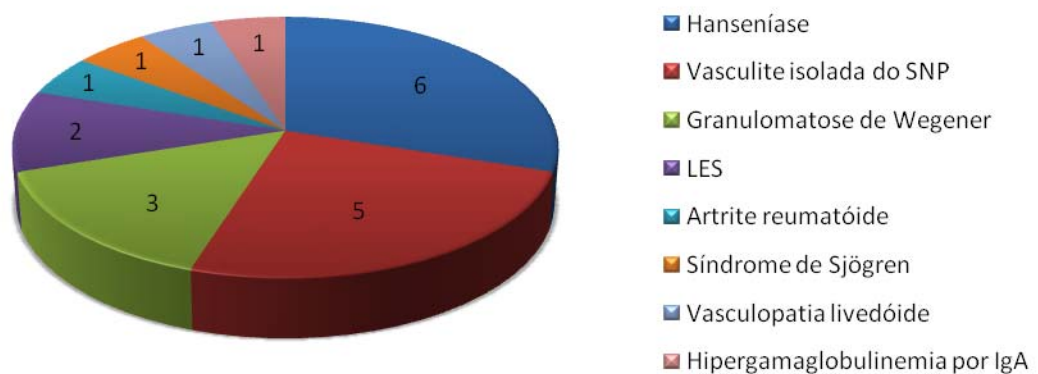


Gráfico 1: Diagnósticos etiológicos da vasculite

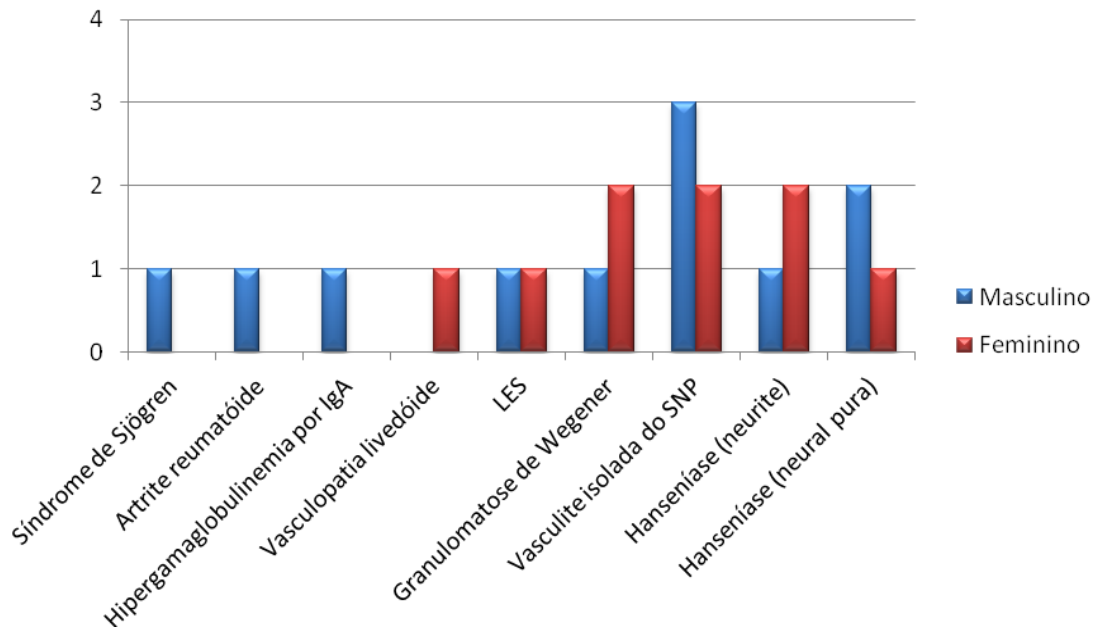


Gráfico 2: Diagnóstico etiológico por sexo

Tabela 3: Evidência de envolvimento de múltiplos órgãos e comorbidades

Evidência de envolvimento de múltiplos órgãos	n/%
Pulmão	2/10%
Rim	2/10%
Osteoarticular	1/5%
Doenças coexistentes	
Hipertensão arterial	4/20%
Diabetes mellitus	1/5%
Dislipidemia	1/5%
Arritmia cardíaca	1/5%
Catarata	2/10%
Osteoporose	2/10%
Trombose venosa profunda	2/10%
Depressão	1/5%
Distrofia simpático - reflexa	1/5%
Perda de seguimento	6/30%

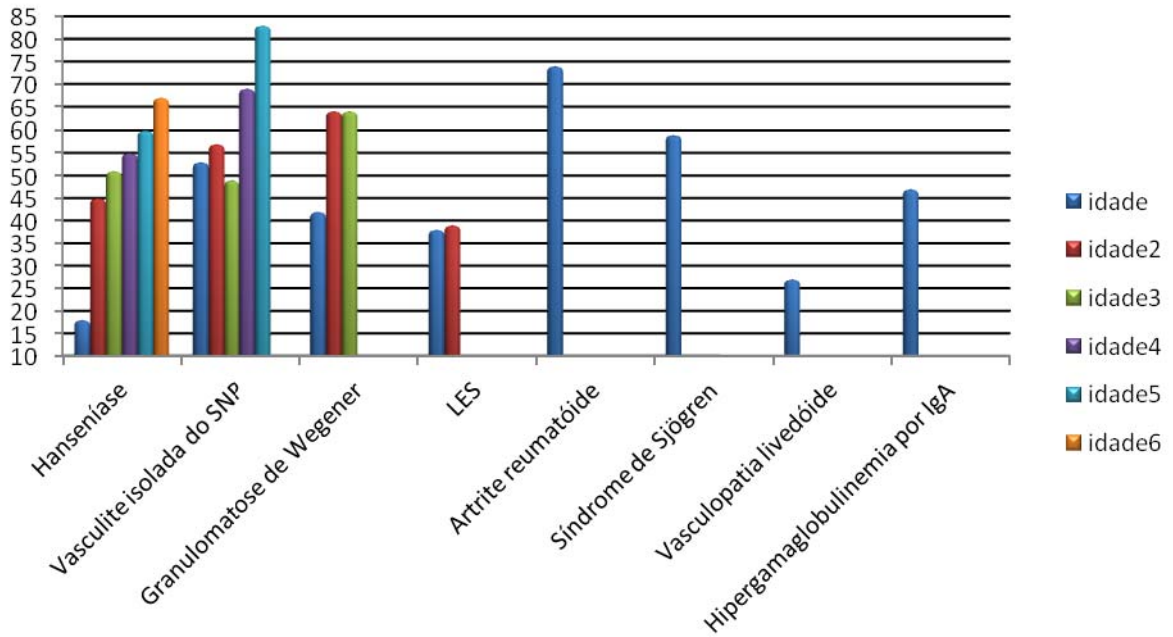


Gráfico 3: Diagnósticos x idade

Em relação ao padrão de apresentação clínica da neuropatia, verificou-se que a parestesia é o principal sintoma e manifesta-se em todos os pacientes, seguida da dor (60%) e da fraqueza muscular (50%). A tabela 4 mostra os principais sinais e sintomas constitucionais separados por doença.

Tabela 4: Principais sinais e sintomas constitucionais separados por doença

Lesões de pele	08/40%
Granulomatose com poliangeíte	01 lesões ulceradas, púrpura e livedo reticular em membros inferiores
LES	1 máculas acastanhadas em face e alopecia 1 máculas acastanhadas em face
Hipergamaglobulinemia por IgA	1 nódulos dolorosos pelo corpo
Vasculite isolada SNP	2 mal perfurante plantar
Neurite reacional pela hanseníase	1 mácula hipocrômica em membro inferior esquerdo
Forma neural pura da hanseníase	1 mal perfurante plantar

Perda de peso	4/20%
Artrite reumatoide	1
Hipergamaglobulinemia por IgA	1
LES	1
Granulomatose com poliangeíte	1
Febre	2/10%
LES	1
Hipergamaglobulinemia por IgA	1
Artralgia	4/20%
Artrite reumatoide	1
LES	1
Neurite reacional pela hanseníase	1
Forma neural pura da hanseníase	1
Anemia	6/30%
Granulomatose com poliangeíte	2
Artrite reumatoide	1
Vasculopatia livedoide	1
LES	1
Hipergamaglobulinemia por IgA	1

A maioria dos pacientes apresentou um padrão de neuropatia assimétrica tanto sensitiva quanto sensitivo-motora (50% cada). Não houve diferença de prevalência de padrão entre os pacientes com ou sem diagnóstico de hanseníase. Um paciente com diagnóstico de neurite reacional pela hanseníase apresentava comprometimento de nervo trigêmeo. Nenhum paciente do estudo possuía uma neuropatia puramente motora.

O padrão de acometimento eletrofisiológico foi de lesão axonal em 17 casos, lesão mista em 2 casos, sendo um de neurite reacional e outro de artrite reumatoide, e lesão desmielinizante em apenas um paciente, com diagnóstico de granulomatose com poliangeíte.

O paciente com diagnóstico de síndrome de Sjögren apresentava clinicamente uma mononeuropatia múltipla sensitiva, com quadro de parestesias em membro inferior esquerdo e membro superior direito, com hipoestesia em território

de nervos sural e fibular superficial esquerdos e ulnar direito, com espessamento deste último.

O paciente com diagnóstico de AR apresentava anemia, rigidez matinal, dor em queimação espontânea e de grande intensidade, perda ponderal importante (40 kg) e artralgia de mãos e pés associada à polineuropatia sensitivo-motora (principalmente de membros inferiores) com diminuição da força muscular (principalmente distal) comprometendo deambulação.

No caso do paciente com neuropatia por hipergamaglobulinemia monoclonal por IgA, a apresentação da neuropatia era de uma mononeuropatia múltipla sensitivo-motora. Os sintomas foram febre, emagrecimento, parestesias e parestesia em território de nervo ulnar à direita, com fraqueza de 1º interósseo dorsal e IV no adutor do dedo mínimo e parestesias em membros inferiores, com dor em queimação em panturrilhas. Apresentava espessamento dos nervos ulnares e fibulares e alteração da sensibilidade térmica em pés.

A paciente com vasculopatia livedoide apresentava anemia, lesões violáceas, úlceras de difícil cicatrização e parestesias e dor em queimação, sintomas restritos aos membros inferiores.

Em relação aos três casos com diagnóstico final de granulomatose com poliangeíte, em 100% dos casos, as parestesias e a dor em queimação em membros inferiores foram predominantes, seguidas de fraqueza em membros inferiores em 33% dos casos. Os nervos mais acometidos foram os sensitivos de membros inferiores (suraís e fibulares superficiais) e o nervo motor fibular esquerdo. A anemia estava presente em dois casos (67%).

No que se refere aos dois casos de LES, o principal sintoma foi a parestesia, principalmente de membros inferiores, assimétrica, em 100% dos casos, seguida da dor em pontada e da fraqueza em território de nervo fibular esquerdo, com força muscular grau II para dorsiflexão do pé. Um dos pacientes apresentava perda ponderal de 20 kg em dois meses, episódios de febre vespertina, alopecia e surgimento de lesões hipercrômicas acastanhadas em face. Um caso interessante foi a da paciente encaminhada por mãos em garra, que na verdade, eram por alterações articulares, sem alteração de força, apenas com alterações sensitivas.

Nos casos de vasculite isolada do SNP, a mononeuropatia múltipla sensitiva foi o padrão de acometimento mais comum, visto em dois casos (40%), seguida

pelas mononeuropatia múltipla sensitivo-motora, mononeuropatia sensitiva ulnar e pela polineuropatia sensitivo-motora (20% cada um). Nesses casos, exceto na mononeuropatia ulnar, houve o predomínio de acometimento de nervos em membros inferiores. Dor neuropática em queimação foi vista em três casos (60%), excluindo os pacientes com mononeuropatia múltipla sensitiva.

Em relação aos pacientes com diagnóstico etiológico de hanseníase, 3 pacientes apresentavam a forma neural pura e outros 3 apresentavam neurite reacional. Dos pacientes com neurite reacional, 2 apresentavam a forma lepromatosa e 1 a forma *borderline*-tuberculoide. Achados clínicos sensitivos e sensitivo-motores foram vistos em 50% dos casos cada. A dor neuropática foi observada em 2 (33%) casos.

Os pacientes com a forma neural pura apresentaram quadro compatível com mononeuropatia múltipla em 02 casos (67%), sendo uma sensitivo-motora e outra sensitiva, e mononeuropatia sensitivo-motora ulnar esquerda em um caso (33%). Nos casos de mononeuropatia múltipla, um paciente apresentou apenas sintomas sensitivos, com predomínio em porção distal de membros inferiores e ulnares e o outro apresentou sintomas sensitivo-motores em membros inferiores, diminuição da força muscular em território de nervo ulnar esquerdo, além de dor neuropática, em queimação, espontânea, de grande intensidade, em territórios do nervo sural, peroneal e tibial bilaterais.

Nos casos de neurite reacional, o padrão de apresentação clínica da neuropatia foi mononeuropatia múltipla sensitiva em 2 casos (67%), seguida pela mononeuropatia múltipla sensitivo-motora em 1 caso (33%). O primeiro paciente apresentava comprometimento sensitivo assimétrico, com predomínio em membros inferiores, com anestesia em território de nervos surais. O segundo paciente apresentava parestesias em territórios de nervo sural, peroneal, tibial, safeno e plantares esquerdos. Sensibilidade térmica e dolorosa abolidas em pés e diminuída em território de nervo radial esquerdo. Sensibilidade térmica abolida em território de nervo ulnar e mediano esquerdos e dolorosa diminuída. Não havia espessamento de nervo nesse caso. O terceiro paciente apresentava dor em articulações interfalangeanas proximais e joelhos e dor em queimação em mãos, com parestesia em ulnares, radiais, medianos, surais, fibulares, tibiais, safenos, plantares e trigêmeo

esquerdo, fraqueza muscular no território dos nervos ulnares e fibulares. Havia espessamento de nervo ulnar direito e fibular direito.

O gráfico 4 resume a apresentação clínica da neuropatia dos pacientes com diagnóstico de vasculite não-hanseníase e o gráfico 5 resume dos pacientes tanto com a forma neural pura quanto neurite reacional pela hanseníase. Os gráficos 6 e 7 mostram os nervos acometidos nos pacientes com diagnóstico de vasculite não-hanseníase e os acometidos na hanseníase.

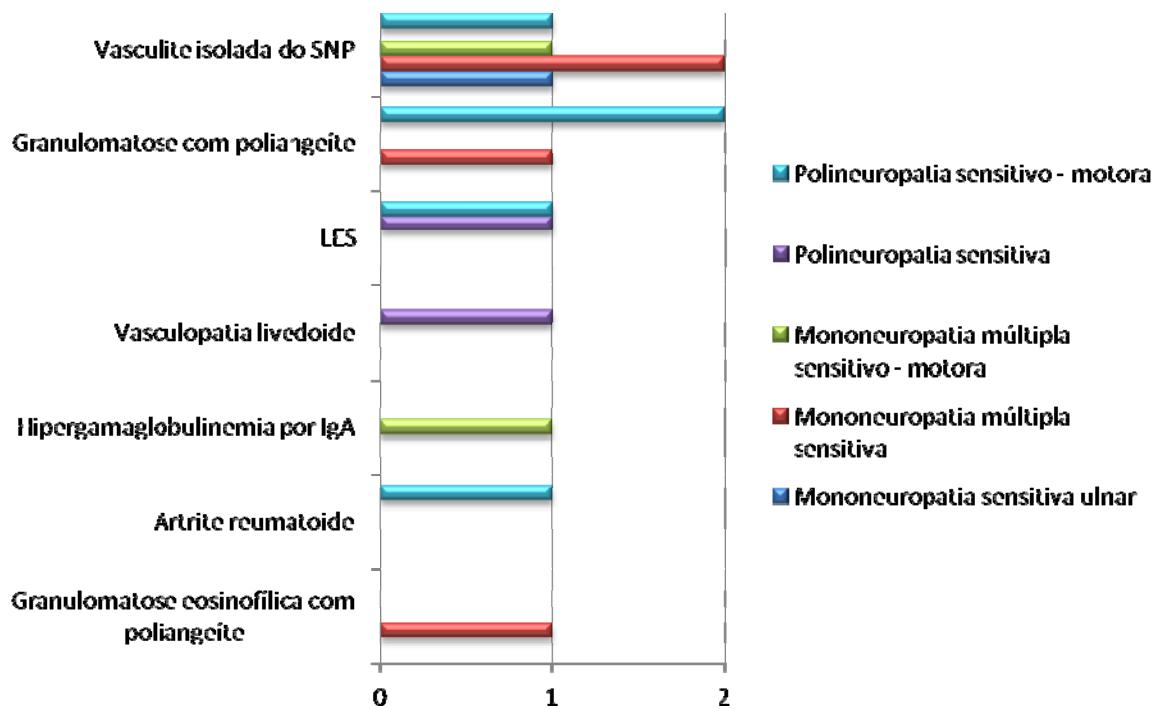


Gráfico 4: Padrão de neuropatia dos pacientes com diagnóstico de vasculite, não-hanseníase (n=14)

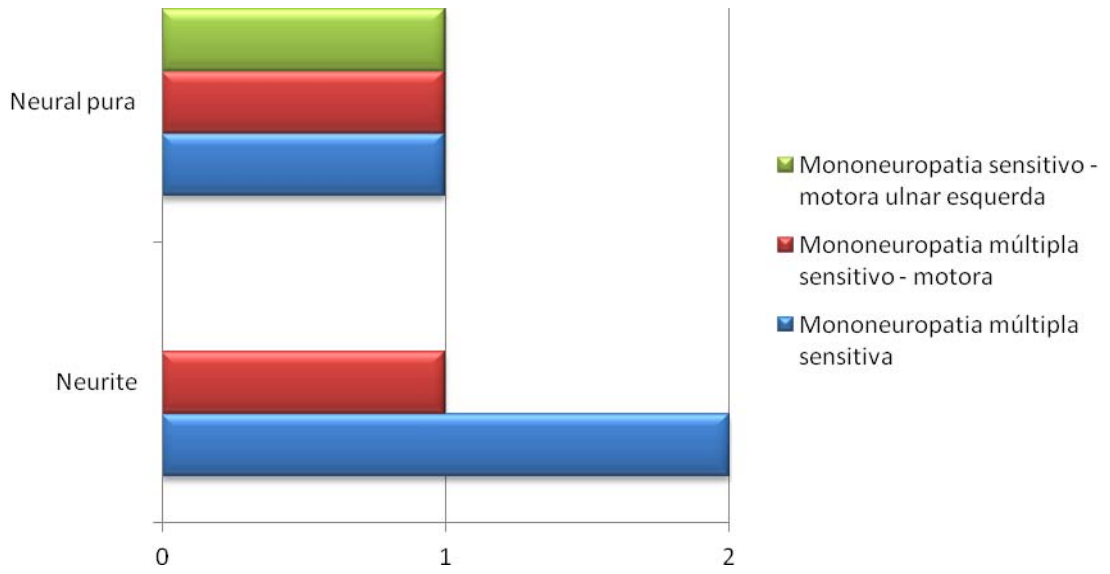


Gráfico 5: Padrão de neuropatia dos pacientes com diagnóstico de vasculite na hanseníase (n=6)

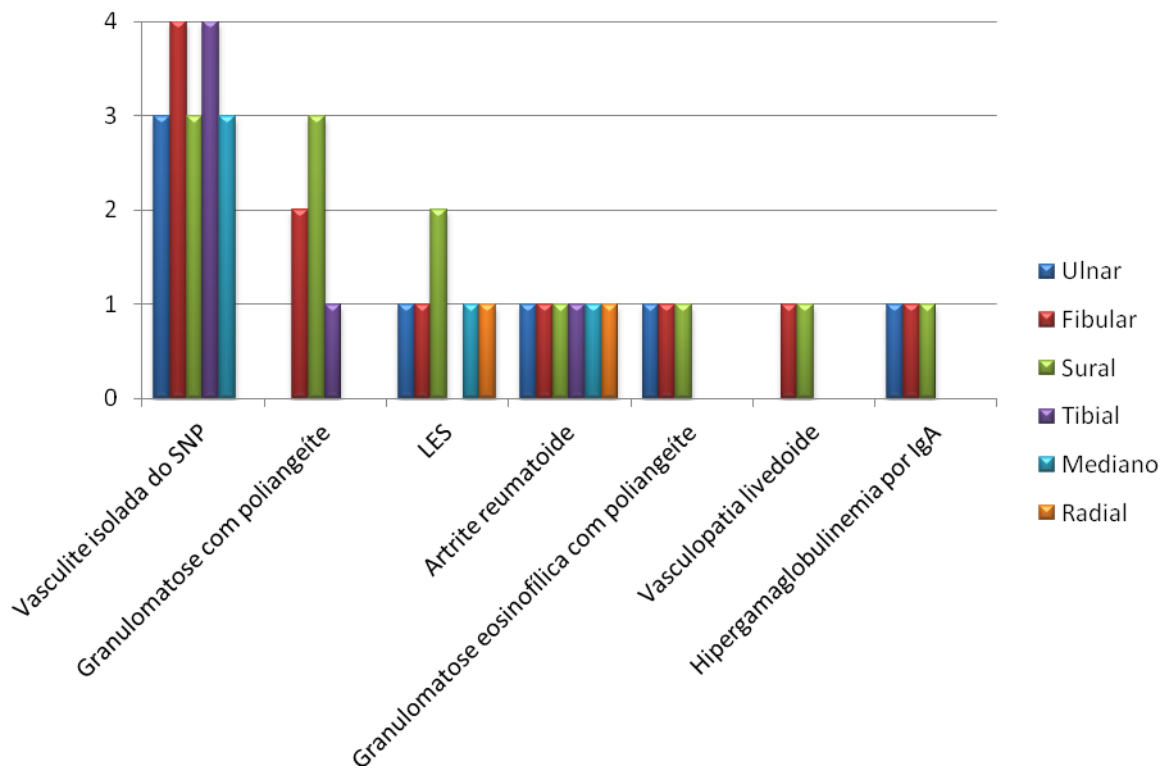


Gráfico 6: Nervos periféricos acometidos nas vasculites não-hanseníase

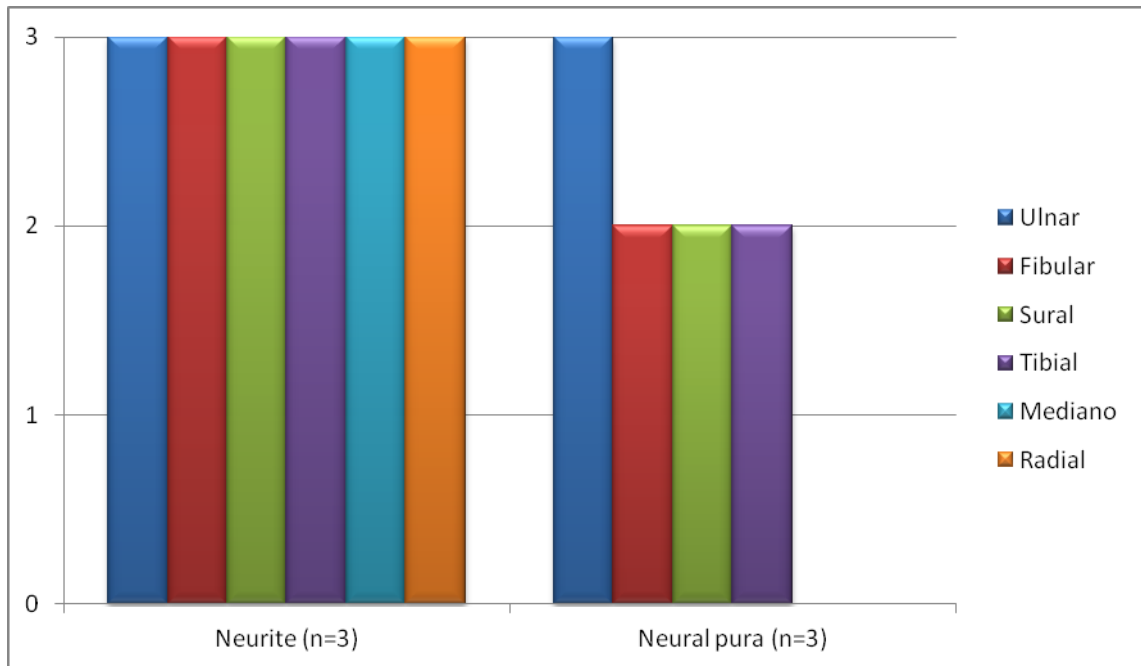


Gráfico 7: Nervos periféricos acometidos nas vasculites da hanseníase

A VHS dos pacientes variou de 41 a 75, com média de 41 e a proteína C reativa de 0,43 a 4,8, com média de 1,87. Os pacientes com sintomas sistêmicos, como aqueles portadores de LES, granulomatose com poliangeíte e hipergamaglobulinemia por IgA, foram mais propensos a ter anemia (principalmente com nível de hemoglobina menor que 10), aumento de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa e VHS e anticorpos positivos para FAN (em casos de granulomatose com poliangeíte, LES, AR e hipergamaglobulinemia por Ig A), c-ANCA (em dois casos de granulomatose com poliangeíte) e FR (em um caso de granulomatose com poliangeíte e AR).

Quinze pacientes (75%) foram tratados com prednisona somente e 05 pacientes (25%) tratados com prednisona e outro imunossupressor. Três pacientes receberam a PQT. Dos 20 pacientes, 18 (90%) responderam a terapia, um paciente com AR veio a óbito por complicações pulmonares antes de avaliar a resposta terapêutica e uma paciente com neurite reacional pela hanseníase foi tratada em outro local após o diagnóstico, sem retorno.

6.1.2 Perfil histopatológico

Os pacientes foram submetidos à biópsia de nervo periférico, sendo quinze submetidos à biópsia de nervo sural, 3 de nervo cutâneo dorsal (ramo sensitivo do nervo ulnar) e 2 de nervo fibular superficial.

Todas as biópsias preencheram pelo menos um critério histopatológico de vasculite do *Peripheral Nerve Society Guideline*, de 2010. Seis biópsias (30%) preencheram critérios para vasculite patologicamente definida, 12 (60%) para vasculite provável e 2(10%) para vasculite possível.

Em relação ao diagnóstico etiológico da vasculite patologicamente definida, 2(10%) eram vasculite isolada do SNP, 1 (5%) era granulomatose com poliangeíte, 1(5%) era AR e 2 (10%) eram hanseníase (neurite reacional).As biópsias que preencheram critério para diagnóstico de vasculite patologicamente provável, 2 eram LES (10%), 1(5%) vasculopatia livedoide, 1 (5%) síndrome de Sjögren, 1 (5%) granulomatose com poliangeíte, 1 (5%) hipergamaglobulinemia por IgA, 2 (10%) vasculite isolada do SNP, 3 (15%) forma neural pura da hanseníase e 1(5%) era neurite reacional na hanseníase. Duas biópsias preencheram critério diagnóstico para vasculite patologicamente possível, sendo uma de paciente com granulomatose com poliangeíte (5%) e outra de paciente com vasculite isolada do SNP (5%). Esses achados encontram-se nos gráficos 8, 9 e 10.

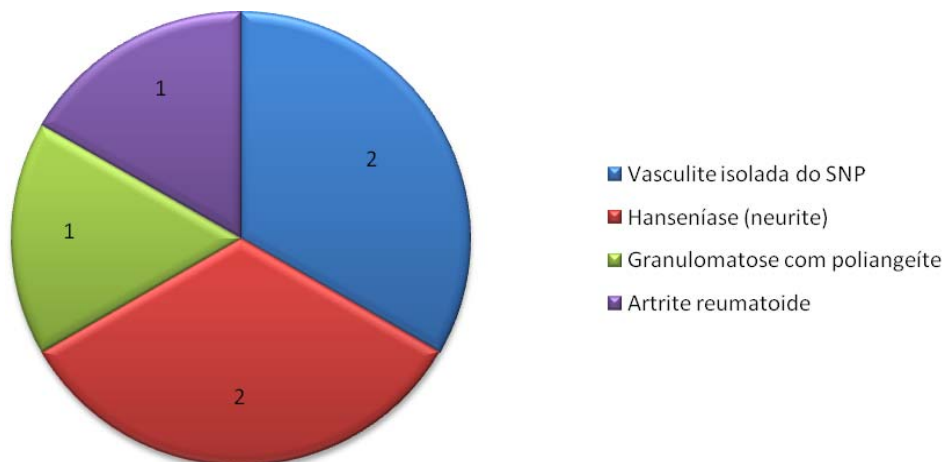


Gráfico 8: Diagnósticos etiológicos da vasculite patologicamente definida

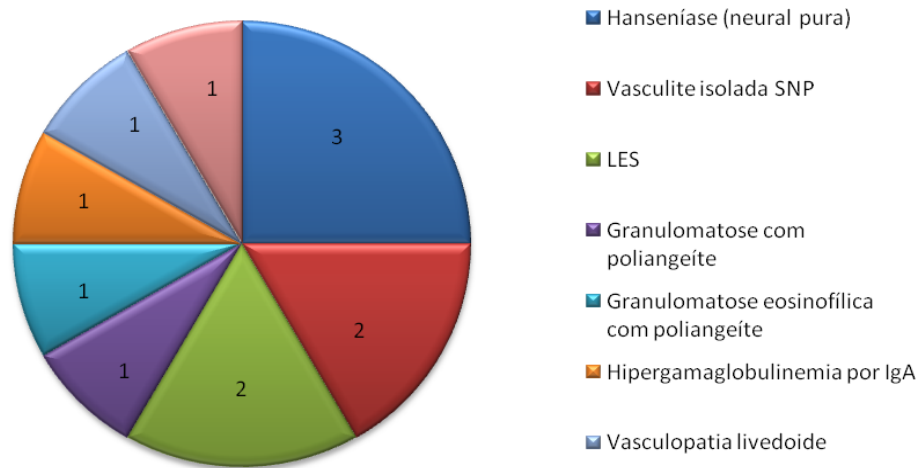


Gráfico 9: Diagnósticos etiológicos da vasculite patologicamente provável

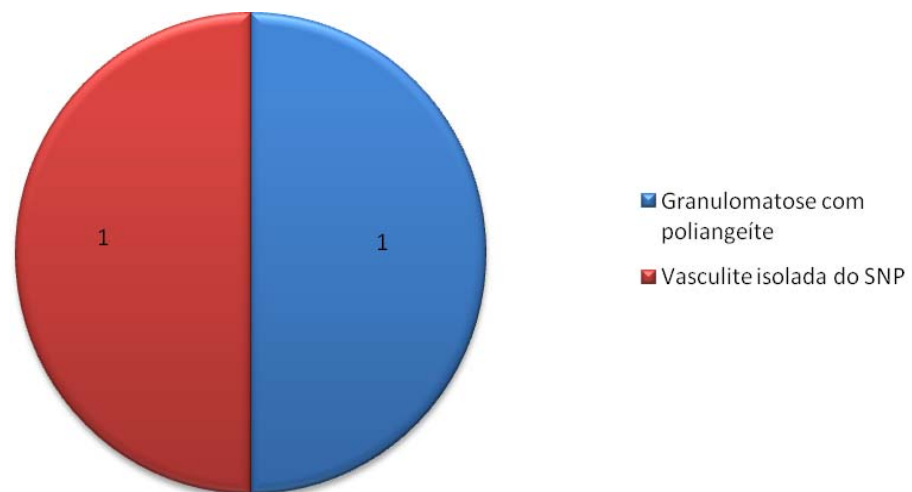


Gráfico 10: Diagnósticos etiológicos da vasculite patologicamente possível

Em 19 biópsias foi visto um padrão de vasculite não necrosante e em apenas um padrão de vasculite necrosante, em um caso de AR.

Os infiltrados linfo-histiocitários foram identificados em associação com vasculite em 13 biópsias (65%), sendo 1 caso de granulomatose com poliangeíte, 3 de neurite reacional por hanseníase, 3 da forma neural pura da hanseníase, 2 de vasculite isolada do SNP, 2 de LES, 1 de Granulomatose eosinofílica com

poliangeíte e 1 de AR. Granuloma epitelióide foi visto em 5 (25%) biópsias de pacientes, sendo 2 com a forma neural pura da hanseníase, 2 com neurite reacional e 1 com AR; macrófagos vacuolados em 3 (15%), sendo os diagnósticos de síndrome de Sjögren, neurite reacional e forma neural pura da hanseníase. Trombo hialino estava presente em 10% dos casos, sendo um paciente com diagnóstico de AR e outro com vasculite isolada do SNP, e trombose com recanalização em 3 casos (15%), sendo eles granulomatose com poliangeíte, neurite reacional por hanseníase e vasculite isolada do SNP. Perda e interrupção do endotélio vascular foram vistas em um caso de vasculite isolada do SNP.

A angiogênese foi observada em 11 casos (55%), em 1 caso de LES, 3 casos de vasculite isolada do SNP, 3 casos de hanseníase forma neural pura, 2 casos de neurite reacional por hanseníase, 1 caso de hipergamaglobulinemia por IgA e 1 de granulomatose com poliangeíte.

Em relação ao padrão de infiltrado inflamatório, 45% dos casos foram vistos no epineuro, 29% no perineuro e 26% no endoneuro. O infiltrado endoneural foi mais frequente na hanseníase e na vasculite isolada do SNP, correspondendo, respectivamente, a 50% (sendo 25% para neurite reacional e 25% para neural pura) e 37,5% dos casos. Não houve evidência estatística de associação entre o padrão inflamatório e o diagnóstico etiológico.

O predomínio da fibrose endoneural foi constatado em 40% dos casos, seguida pela fibrose perineural (35%) e pela fibrose epineural (25%). A hanseníase correspondeu a 60% dos casos de fibrose, com predileção pelo endoneuro em 42%. Também não houve evidência estatística de associação entre o padrão de fibrose e o diagnóstico etiológico.

A perda axonal foi evidente em todas as biópsias de nervo. O padrão predominante de lesão nervosa pela análise histopatológica foi axonal em 18 casos (90%). A interposição de achados axonais e desmielinizantes, com predomínio para o padrão axonal, foi observada em dois casos, sendo um de neurite reacional por hanseníase e o outro de AR, sendo este último uma vasculite necrosante.

A descrição das alterações encontradas nas biópsias de nervo é apresentada na tabela 5 e imagens de algumas lâminas de nervo dos pacientes são mostradas nas figuras 3 a 9.

Tabela 5: Resumo das características histopatológicas do nervo (N=20)

Angiogênese	11	Redução de fibras mielínicas pequenas	13
Vasculite isolada do SNP	3	Granulomatose com poliangeíte	3
Hanseníase (forma neural pura)	3	Vasculite isolada do SNP	3
Hanseníase (neurite reacional)	2	Hanseníase (forma neural pura)	2
LES	1	Hanseníase (neurite reacional)	2
Granulomatose com poliangeíte	1	Hipergamaglobulinemia por IgA	1
Hipergamaglobulinemia por IgA	1	LES	1
Infiltrado epineural	14	Vasculopatia livedoide	1
Granulomatose com poliangeíte	1	Redução de fibras mielínicas grandes	13
Vasculite isolada do SNP	4	Granulomatose com poliangeíte	3
Hanseníase (forma neural pura)	3	Vasculite isolada do SNP	3
Hanseníase (neurite reacional)	3	Hanseníase (forma neural pura)	2
LES	2	Hanseníase (neurite reacional)	2
Granulomatose eosinofílica com poliangeíte	1	Hipergamaglobulinemia por IgA	1
Infiltrado perineural	9	LES	1
Hanseníase (forma neural pura)	3	Vasculopatia livedoide	1
Hanseníase (neurite reacional)	3	Necrose fibrinoide	1
Vasculite isolada do SNP	2	Artrite reumatoide	1
LES	1	Infiltrado linfo-histiocitário	13
Infiltrado endoneural	8	Hanseníase (neurite reacional)	3
Granulomatose com poliangeíte	1	Hanseníase (forma neural pura)	3
Vasculite isolada do SNP	3	Vasculite isolada do SNP	2
Hanseníase (forma neural pura)	2	LES	2
Hanseníase (neurite reacional)	2	Artrite reumatoide	1
Presença de granuloma epitelióide	5	Granulomatose com poliangeíte	1
Hanseníase (forma neural pura)	2	Granulomatose eosinofílica com poliangeíte	1
Hanseníase (neurite reacional)	2	Redução de células de Schwann	4

Artrite reumatoide	1	Vasculite isolada do SNP	1
Perda/interrupção do endotélio do vaso	1	Hanseníase (neural pura)	2
Vasculite isolada do SNP	1	LES	1
Trombo hialino	2	Proliferação de células de Schwann	4
Artrite reumatoide	1	Artrite reumatoide	1
Vasculite isolada do SNP	1	LES	1
Trombose com recanalização	3	Hipergamaglobulinemia por IgA	1
Vasculite isolada do SNP	1	Vasculopatia livedoide	1
Hanseníase (neurite reacional)	1	Padrão predominante de lesão nervosa	
Granulomatose com poliangeíte	1	Axonal	18
Fibrose epineural	5	Mista	2
Granulomatose com poliangeíte	1	Degeneração axonal	6
Vasculite isolada do SNP	1	Granulomatose com poliangeíte	3
Hanseníase (forma neural pura)	1	Vasculite isolada do SNP	2
Hanseníase (neurite reacional)	1	Vasculopatia livedoide	1
Artrite reumatoide	1	Regeneração axonal	3
Fibrose perineural	8	Granulomatose com poliangeíte	2
Hanseníase (neurite reacional)	3	Hanseníase (neurite reacional)	1
Hanseníase (forma neural pura)	2	Ovoide de mielina	5
LES	1	Granulomatose com poliangeíte	3
Granulomatose eosinofílica com poliangeíte	1	Vasculopatia livedoide	1
Vasculite isolada do SNP	1	Hipergamaglobulinemia por IgA	1
Fibrose endoneural	8	BAAR positivo	2
Hanseníase (neurite reacional)	3	Hanseníase (neurite reacional)	1
Hanseníase (forma neural pura)	2	Hanseníase (forma neural pura)	1
LES	1	PCR <i>Mycobacterium leprae</i> positivo	2
Vasculopatia livedoide	1	Hanseníase (neurite reacional)	1
Hipergamaglobulinemia por IgA	1	Hanseníase (forma neural pura)	1

Macrófagos vacuolados	4		
Hanseníase (neurite reacional)	1		
Hanseníase (forma neural pura)	1		
Granulomatose eosinofílica com poliangeíte	1		

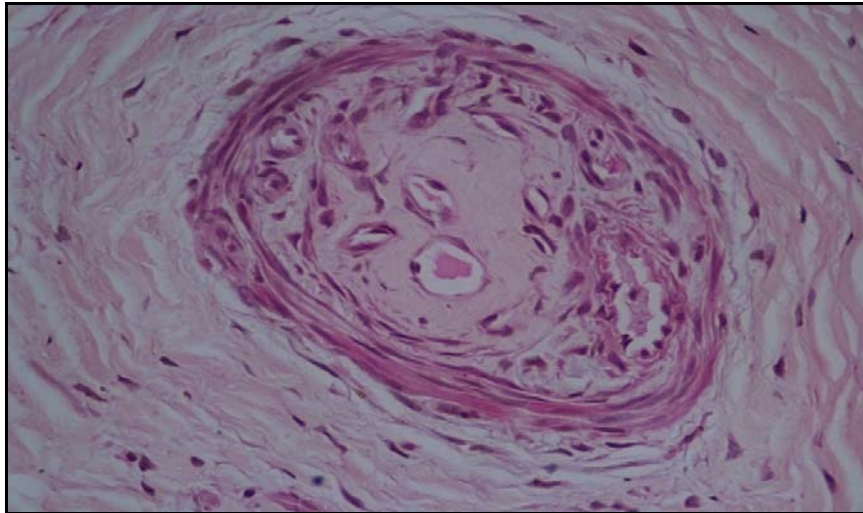


Figura 3: Corte histológico de nervo sural, coloração HE. Vaso epineural com trombose crônica com recanalização da luz vascular por angiogênese no interior do trombo já organizado. Paciente com granulomatose com poliangeíte. Aumento de 40x10

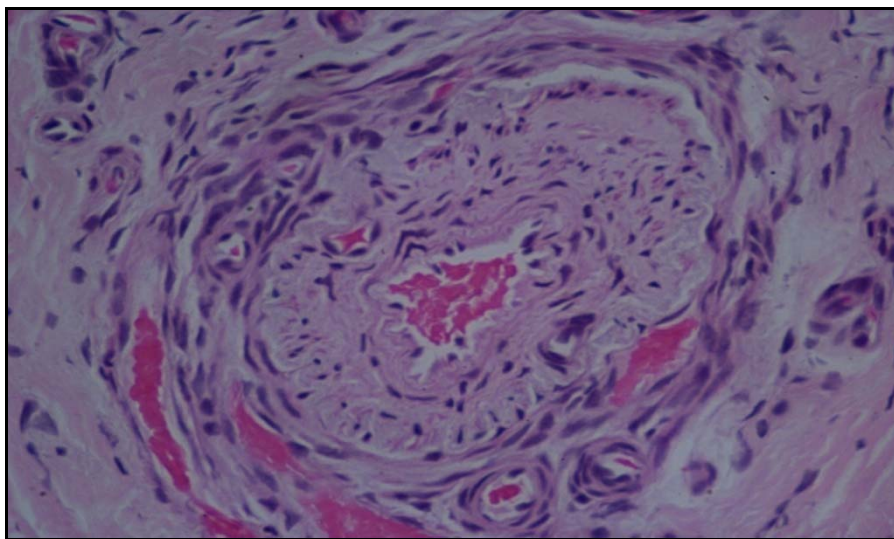


Figura 4: Corte histológico de nervo sural, coloração HE. Angiogênese na camada adventícia e infiltrado perivascular residual de macrófagos ao redor de uma artéria epineural. Paciente com hipergamaglobulinemia por IgA. Aumento de 40x10

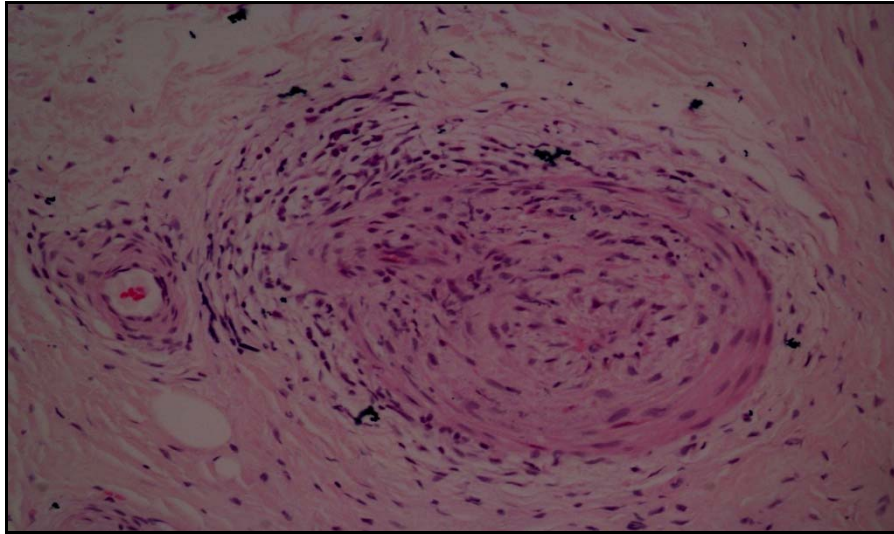


Figura 5: Corte histológico de nervo sural, coloração HE. Artéria com luz obstruída por espessamento da camada média. Observa-se presença de infiltrado inflamatório em adventícia. Paciente com vasculite isolada do SNP. Aumento de 20x10

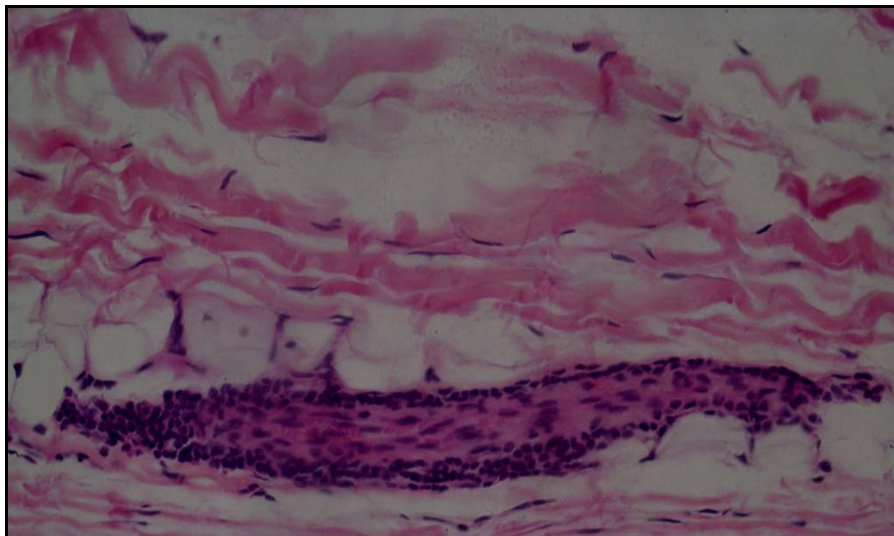


Figura 6: Corte histológico de nervo ulnar, coloração HE. Infiltrado inflamatório linfocítico na parede do vaso. Paciente com hanseníase neural pura. Aumento de 20x10

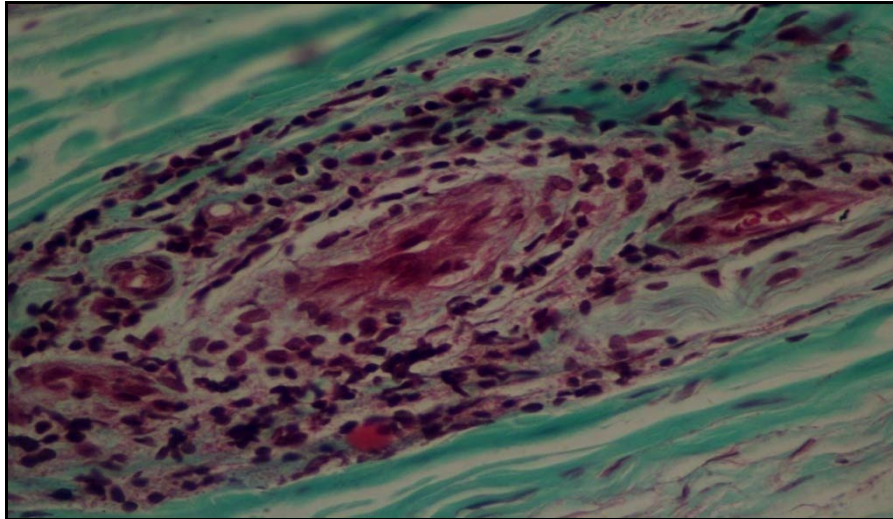
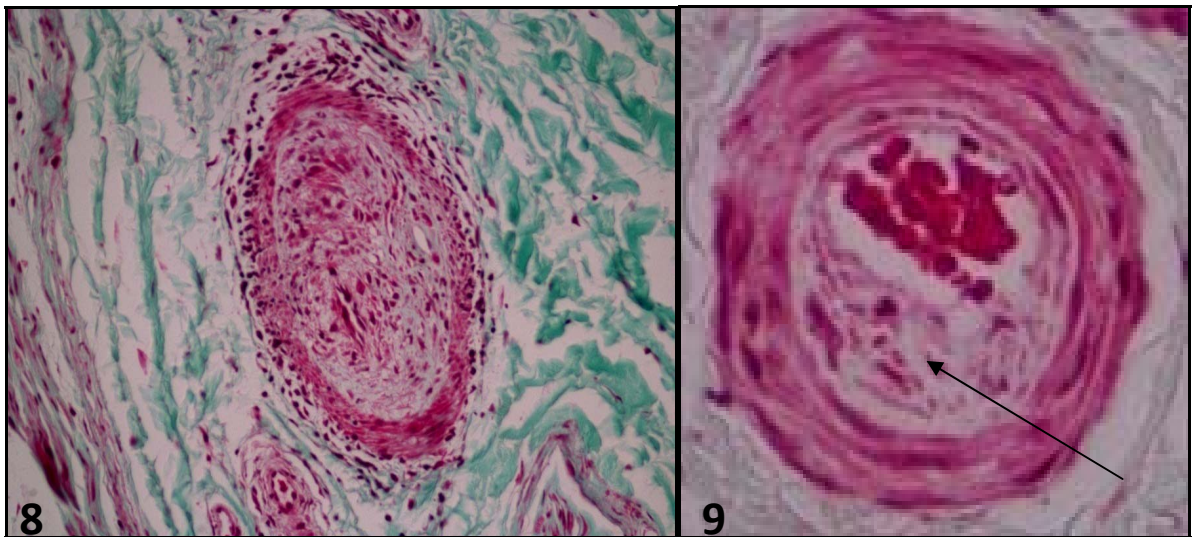


Figura 7: Corte histológico de nervo sural, coloração tricrômico de Gomori. Edema da parede do vaso, infiltrado inflamatório e linfócitos em torno da parede. Paciente com LES. Aumento de 40x10



Figuras 8 e 9: Cortes histológicos de nervo sural, coloração tricrômico de Gomori. 8: Trombose organizada com recanalização por angiogênese no interior do trombo e infiltrado perivascular na adventícia. 9: Espessamento da camada íntima (seta). Paciente com neurite reacional pela hanseníase. Aumento de 20x10

7 DISCUSSÃO

Há uma variedade de doenças que afetam o SNP em que a inflamação é uma característica proeminente. Isto inclui várias etiologias, tais como colagenoses, doenças autoimunes, sarcoidose, doenças infecciosas e neuropatias paraneoplásicas. Na maioria destas entidades, os infiltrados de células inflamatórias são vistas no próprio nervo ou no perineuro, frequentemente em torno dos vasos sanguíneos. Particularmente nos processos infecciosos, a infiltração das paredes dos vasos por células inflamatórias pode ser notada, em geral, constituindo um padrão de lesão não-necrosante (PRAYSON; SEDLOCK, 2003).

A prevalência da vasculite é muito baixa. Nesse estudo do banco de dados de biópsias de nervo da Fiocruz, de 514 biópsias analisadas durante um período de 12 anos e 5 meses, apenas 20 amostras (3,9%) demonstraram alguma evidência de vasculite. Na revisão de 1500 biópsias de nervo sural em um período de 19 anos, Prayson e Sedlock (2003) identificaram apenas 44 amostras com achados de vasculite, correspondendo somente a 2,9% do total. No estudo de Davies e colaboradores (1996), das 1559 biópsias de nervo avaliadas, apenas 25 (1,6%) tinham algum indício de vasculite.

As características demográficas deste estudo foram divergentes da literatura atual em relação à prevalência por sexo, pois mostrou uma discreta predominância do sexo masculino, porém foram semelhantes em relação ao predomínio de faixa etária, com tendência para a terceira idade. Na análise de Prayson e Sedlock (2003), do total de 43 pacientes com vasculite, 29 eram do sexo feminino (67%) e 14 do masculino, na faixa etária 19-94 anos (média, 72,5 anos). No estudo Bennett e colaboradores (2008), também houve uma predominância do sexo feminino (30:23) e a idade média dos pacientes foi de 56 anos (32-79 anos).

A apresentação clínica da vasculite foi de neuropatia tanto sensitiva quanto sensitivo-motora (50 % cada) e verificou-se que a parestesia foi o principal sintoma, presente em todos os pacientes, seguida da dor (60%) e da fraqueza muscular (50%). Apenas um caso de vasculite isolada do SNP apresentou padrão de polineuropatia, que pode corresponder ao retardo de diagnóstico (2 anos e meio), com evolução da doença de uma provável mononeuropatia múltipla para polineuropatia. O envolvimento de nervo craniano foi incomum, visto apenas em um

caso de hanseníase (neurite reacional). Nenhum paciente apresentou comprometimento exclusivamente motor.

Em 1985, Kissel e colaboradores já descreviam em seu trabalho o padrão clássico de mononeuropatia múltipla nas vasculites do SNP, tanto nas sistêmicas quanto nas restritas ao nervo. Polineuropatia distal sensitivo-motora simétrica e padrões sobrepostos também foram relatados.

Na revisão de Collins, Arnold e Kissel (2013), o padrão mais comum foi de neuropatia multifocal ou mononeuropatia múltipla (45% dos casos), podendo evoluir para polineuropatia assimétrica (35%) e, menos comumente, polineuropatia simétrica distal (20%). A maioria dos pacientes desenvolveu alterações sensitivas e motoras, mas 15% tinham sintomas predominantemente sensitivos, envolvendo todas as modalidades; neuropatias de fibras finas, alterações apenas motoras e manifestações autonômicas foram raras. Neuropatias cranianas foram reconhecidas em 10% dos casos. Oitenta por cento das neuropatias vasculíticas foram dolorosas.

Said e Lacroix (2005) observaram que o quadro clínico é geralmente de mononeuropatia múltipla aguda ou subaguda; quadro lentamente progressivo pode ser visto, principalmente nos idosos. No entanto, constataram neuropatia sensitiva ou sensitivo-motora simétrica distal em 40% dos pacientes com vasculite periférica. Dor residual é comum e pode ser difícil de diferenciar de recaídas da neuropatia. Disfunção autonômica é incomum.

Já Bennett e colaboradores (2008) determinaram em seu estudo que a maioria das neuropatias foi dolorosa (87%) e a apresentação mais comum foi de neuropatia sensitivo-motora assimétrica (45%). Nove pacientes (17%) tiveram apenas alterações sensitivas (um com neuropatia de pequenas fibras). Um paciente apresentou uma plexopatia braquial assimétrica bilateral e outro, plexopatia lombossacra assimétrica bilateral. Apenas quatro pacientes (8%) tiveram envolvimento de nervos cranianos (terceiro nervo craniano em um paciente, quinto nervo craniano em dois pacientes, e sexto nervo craniano em um paciente).

Prayson e Sedlock (2003) observaram que as parestesias foram mais comuns, correspondendo a 61 % dos 43 pacientes avaliados. A dor neuropática ocorreu em 17 pacientes (55%) e a fraqueza em 10 pacientes (32%). Este estudo não descreveu detalhadamente a neuropatia, porém observou que as vasculites

sistêmicas se apresentam geralmente como polineuropatia, enquanto as restritas ao SNP como mononeuropatia múltipla.

Os sinais e sintomas constitucionais, como febre, perda de peso e anemia foram encontrados na maior parte dos pacientes com diagnóstico de vasculite sistêmica, corroborando com os dados da literatura. Prayson e Sedlock (2003) relataram a perda de peso em 9 pacientes (29%), febre em 5 pacientes (16%) e lesões de pele em 2 pacientes (5%), provavelmente representando envolvimento cutâneo por vasculite. Perda de massa muscular, disfagia, vertigem, sudorese noturna, boca seca e celulite também foram observadas, sendo um paciente para cada sinal/sintoma. Já Said e Lacroix (2005) verificaram que a febre e perda de peso estavam presentes em 50% dos pacientes com vasculite isolada do SNP.

Em 2008, Bennett e colaboradores observaram em seu trabalho que no grupo de pacientes com diagnóstico de vasculite não-sistêmica, 16% sofreram perda de peso e 5% tinham febre. Como esperado, as características sistêmicas foram muito prevalentes no grupo com vasculites sistêmicas, em que a perda de peso ocorreu em 52% e a febre em 18%, além de artralgia (26%), erupção cutânea (23%), disfunção renal (19%), respiratória (19%) e gastrointestinal (16%).

A artralgia além de ter sido encontrada em pacientes com vasculite sistêmica, também foi encontrada em casos de hanseníase (um caso de neurite reacional e outro da forma neural pura). Embora o envolvimento musculoesquelético seja um dos sintomas mais comuns na hanseníase, somente superado pelas manifestações cutâneas e neuríticas, costuma ser subdiagnosticado (CHAUHAN; WAKHLU; AGARWAL, 2010; VENGADAKRISHNAN; SARASWAT; MATHUR, 2004; WALLIN et al., 2009). Na revisão de Chauhan, Wakhlu e Agarwal (2010), há relatos de manifestação sob a forma de artropatia de Charcot, poliartrite aguda simétrica (ou síndrome de pés e mão inchados) durante as reações, poliartrite crônica simétrica de início insidioso, mimetizando um quadro de AR ou tenossinovite isolada ou associada à artrite ou neuropatia (CHAUHAN; WAKHLU; AGARWAL, 2010; VENGADAKRISHNAN; SARASWAT; MATHUR, 2004). O paciente com a forma neural pura, biopsiado para a realização do diagnóstico, apresentou quadro de edema de pés com artralgia importante e o paciente com neurite reacional, com passado de tratamento para a forma lepromatosa 20 anos antes, manifestou

poliartrite de mãos, mimetizando um quadro de AR, com evolução de 2 anos antes do diagnóstico.

Os dados epidemiológicos sobre a prevalência do acometimento articular na hanseníase variam dependendo de área geográfica e do serviço, podendo variar de 01 a 84% (CHAUHAN; WAKHLU; AGARWAL, 2010; VENGADAKRISHNAN; SARASWAT; MATHUR, 2004). Nesse estudo, a prevalência foi de 33% nos pacientes com vasculite e hanseníase e incluiu pacientes com neurite reacional e com a forma neural pura, corroborando para o dado de que pode ocorrer em pacientes sem lesões cutâneas e fora do período reacional (CHAUHAN; WAKHLU; AGARWAL, 2010; VENGADAKRISHNAN; SARASWAT; MATHUR, 2004).

No ASA/FIOCRUZ não foi realizado ainda um estudo para avaliar a prevalência dos sintomas articulares em todos os pacientes com hanseníase, seja com reação ou hanseníase com lesões dermatológicas ou não, como a forma neural pura, o que pode acarretar numa prevalência subestimada.

O nervo mais comumente envolvido foi o nervo ulnar nos membros superiores (65% dos casos) e o fibular nos membros inferiores (80 % dos casos), o que corrobora com os dados da literatura e a revisão de Collins, Arnold e Kissel (2013) sobre o tema. Said e Lacroix (2005) em seu estudo de revisão no banco de dados de janeiro de 1970 a dezembro de 2004 de 425 pacientes com neuropatia sintomática e vasculite necrosante na histopatologia observaram que 57% dos pacientes tinham acometimento de nervo fibular, 32,5% do tibial e 25% de nervo ulnar. Entretanto, nesse estudo a maior prevalência foi de vasculites necrosantes, o que difere deste estudo, pois só foi encontrado um caso de vasculite necrosante.

Além disso, Bennett e colaboradores (2008) também verificaram a maior frequência de acometimento do nervo fibular, com 86% dos casos, sendo seguido pelo nervo ulnar, com 63% dos casos e pelo nervo mediano, com 58%.

O comprometimento mais frequente do nervo ulnar nesse estudo pode ser explicado também pela maior frequência de acometimento deste nos casos de hanseníase, sendo então, conseqüentemente, os pacientes com manifestações de déficit neurológico ulnar encaminhados para o ASA/FIOCRUZ para definição ou exclusão do diagnóstico. O envolvimento frequente do nervo fibular é compatível com evidências experimentais demonstrando que o nervo ciático é uma zona com

déficit de circulação colateral, sendo particularmente suscetível a isquemia (BENNETT et al., 2008; COLLINS; ARNOLD; KISSEL, 2013).

Pode ser difícil comparar os resultados dos estudos publicados sobre vasculite do SNP, pois diferentes definições de vasculite foram utilizadas. Neste estudo, a vasculite foi categorizada como patologicamente definida, provável e possível. Alguns estudos anteriores, como de Dyck e colaboradores (1987), Collins e colaboradores (2003) e Bennett e colaboradores (2008) subdividiram os achados histopatológicos de vasculite em definitivo e provável, enquanto outras foram mais restritivas, definindo como vasculite apenas os casos em que há evidência de inflamação da parede do vaso e necrose. A inclusão de casos em que a biópsia de nervo mostra evidências de inflamação da parede do vaso, sem necrose franca, mas com outras características suspeitas de vasculite, como perda assimétrica de fibras nervosas, degeneração Walleriana proeminente e alterações axonais, aumentou em 56% o número de pacientes com diagnóstico de vasculite.

A incidência de envolvimento do NP no contexto da AR é variável entre 1% e 50% (BLAES; 2015; PRAYSON; SEDLOCK, 2003). Neste estudo, a AR correspondeu a 5% dos casos e com padrão de polineuropatia sensitivo-motora de predomínio em membros inferiores, correspondendo aos achados na literatura. Na análise de Bennett e colaboradores (2008), dos 53 pacientes avaliados, 3 tinham o diagnóstico de AR, representando 5,7% dos casos, valor semelhante ao encontrado neste estudo. Já na revisão de Collins, Arnold e Kissel (2013), estima-se que ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes com AR.

Vinte e três por cento dos pacientes analisados por Said e Lacroix (2005) apresentavam neuropatia vasculítica necrosante, o que representou o segundo maior grupo de pacientes com vasculite multissistêmica, perdendo apenas para a PAN, com 24% dos casos. Dos 32 pacientes com AR, 15 exibiam uma neuropatia sensitivo-motora e o restante, uma neuropatia puramente sensitiva. Vinte e um pacientes tinham uma neuropatia de padrão multifocal e os remanescentes, neuropatia sensitiva simétrica distal.

No estudo clínico, eletrofisiológico e histopatológico de 108 pacientes com AR e neuropatia, realizado por Agarwal e colaboradores (2008), 62 pacientes (57,4%) tinham evidência eletrofisiológica de neuropatia; destes 53 (85,5%) apresentavam neuropatia axonal sensitiva ou sensitivo-motora, enquanto nove

(14,5%) tinham neuropatia desmielinizante (polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica). A síndrome do túnel do carpo foi observada em 11 pacientes (10,1%). Neuropatia na AR foi principalmente subclínica, pois só 25% dos pacientes com alterações eletrofisiológicas tinham queixas. O predomínio de comprometimento também foi de membros inferiores, conforme foi demonstrado no paciente deste estudo.

O valor de incidência mais elevado na AR é, provavelmente, um reflexo mais preciso da incidência da neuropatia vasculítica, tornando-se uma das formas mais comuns de vasculite sistêmica. Os achados histopatológicos podem sobrepor-se com os da PAN e incluem vasculite necrosante que preferencialmente envolve vasos epineurais (PRAYSON; SEDLOCK, 2003). O único caso de vasculite necrosante deste estudo foi de um paciente com AR. Pode ocorrer também infiltração amilóide, visto em 4 casos (aproximadamente 4 %) por Agarwal e colaboradores (2008).

O envolvimento do SNP por vasculite com diagnóstico de LES foi observado em 10% dos pacientes, o que também ocorreu em outros estudos (PRAYSON; SEDLOCK, 2003). Na revisão Collins, Arnold e Kissel (2013), a incidência variou de 2 a 3% e na de Blaes (2015) foi cerca de 20%. Os pacientes apresentaram evidências clínicas e neurofisiológicas de polineuropatia distal simétrica axonal, um com padrão sensitivo e outro, com padrão sensitivo-motor, também análogas às descritas por Blaes (2015) que relatou lesão axonal em 70-80% dos casos e desmielinizante em 20% e em um terço, envolvimento autonômico; e às descritas por Oomatia e colaboradores (2014).

No estudo de Oomatia e colaboradores (2014) que acompanhou 2097 pacientes com LES, a neuropatia foi vista em 123 pacientes (5,9%), sendo 82 desses (66,7%), relacionadas especificamente à doença. A neuropatia por fibras finas foi vista em 17,1% dos casos e a mononeuropatia somente em 7,3%. Ao todo, o tipo mais comum foi uma neuropatia axonal, que ocorreu em 56,1%, com estudos de condução nervosa revelando 19 pacientes com polineuropatia axonal sensitiva pura.

Além das alterações inflamatórias, incluindo vasculite, pacientes com LES são propensos a desenvolver aterosclerose e trombose dos vasos (PRAYSON; SEDLOCK, 2003).

O acometimento do SNP na Síndrome de Sjögren foi demonstrado em aproximadamente 5% dos pacientes, sob a forma de mononeuropatia múltipla sensitiva, com achados semelhantes na literatura. Na revisão de Collins, Arnold e Kissel (2013), essa taxa variou entre 3 a 4% e na recente revisão de Blaes (2015) a incidência da neuropatia foi reportada entre 2% e 64%, mas apenas uma pequena parte dela era por vasculite; podendo ser tanto simétrica quanto assimétrica e de fibras finas.

No estudo de Prayson e Sedlock (2003), o envolvimento foi estimado em aproximadamente 10% dos pacientes, geralmente sob a forma de uma ganglionite sensitiva, neuropatia autonômica ou polineuropatia. Similar ao LES e AR, tanto vasculites necrosantes quanto não-necrosantes podem estar presentes na síndrome de Sjögren, particularmente lesionando os vasos epineurais. Já na avaliação de Said e Lacroix (2005), a síndrome de Sjögren estava associada a AR em 07 casos (de um total de 32 pacientes) com neuropatia vasculítica necrosante, correspondendo também a aproximadamente 5% dos casos do total avaliados.

As características histopatológicas das amostras de nervo na vasculopatia livedoide e na hipergamaglobulinemia monoclonal por IgA foram semelhantes entre si e entre os achados nos estudos de Yeung e colaboradores (1991), Vallat e colaboradores (2000), Mehndiratta e colaboradores (2004) e Kim e colaboradores (2011), Fibrose endoneural, lesões de fibras mielinizadas pequenas e grandes, angiogênese e alterações inflamatórias limitadas foram observadas.

Apesar de uma porcentagem significativa de casos de neuropatia vasculítica estar associada com o envolvimento de múltiplos órgãos por vasculite sistêmica, neste estudo 25 % dos casos de vasculite estavam limitados ao SNP.

A frequência e prevalência da vasculite isolada do SNP são variáveis e incertas. No estudo de Bennett e colaboradores (2008) de 53 lâminas de biópsia de nervo sural com achados de vasculite, 42% dos pacientes tiveram o diagnóstico de vasculite isolada do SNP. Said e Lacroix (2005) estudaram 425 pacientes com neuropatia sintomática e vasculite necrosante demonstrada no nervo e/ou amostras de biópsia muscular no período de janeiro de 1970 a dezembro de 2004; 21% representavam casos de vasculite isolada do sistema nervoso periférico, com predomínio também pelo sexo feminino (61%) e idade média dos pacientes de 61 anos. Prayson e Sedlock (2003) no estudo de 43 biópsias de nervo sural com

achados de infiltrado inflamatório nas paredes dos vasos, verificaram que 7 pacientes (16%) não apresentavam achados de vasculite sistêmica. Kissel e colaboradores (1985) revisaram 350 biópsias de nervo (sural ou radial superficial) com características de vasculite, constatando 7 casos sem envolvimento de outro órgão.

A incerteza relativa no que se refere aos dados epidemiológicos da vasculite isolada do SNP deve-se, principalmente, a necessidade de estudos de seguimento desses pacientes para averiguar o desenvolvimento de sinais e sintomas de vasculite sistêmica ao longo do tempo. No estudo de Said e Lacroix (2005), 29 pacientes com o diagnóstico de vasculite isolada do SNP foram acompanhados por uma média de 6 anos (2-14 anos); 37% deles desenvolveram manifestações sistêmicas; 37% faleceu depois de uma média de 3,3 anos após o início da neuropatia, incluindo 8 de manifestações sistêmicas e 3 de infecção; 24% tinha uma ou mais recidivas de neuropatia.

Em contraste com outras formas de neuropatia vasculítica, a vasculite isolada do SNP tende a envolver vasos arteriais de menor calibre e mais freqüentemente vasos endoneurais do que epineurais. Evidência de envolvimento endoneural por vasculite isolada do SNP foi observada em apenas 7 casos na série de Prayson e Sedlock (2003) e em todos estes casos foi acompanhada pelo envolvimento de ambos os vasos epineurais e perineurais. No presente estudo, os vasos epineurais foram mais acometidos (80% dos casos), enquanto os endoneurais foram lesados em 60% das amostras e os perineurais em 40%.

Semelhante aos resultados do estudo de Prayson e Sedlock (2003), nas vasculites com doença sistêmica, como o LES, síndrome de Sjögren e granulomatose com poliangeíte, os vasos do epineuro foram os mais acometidos pela inflamação.

A descrição de vasculite na hanseníase é rara, principalmente fora do contexto de estado reacional. Pandey, Nayak e Mehndiratta (2013) descreveram um caso de paciente com combinações de paralisia facial e polineuropatia simétrica aguda, com comprometimento sensitivo grave, fraqueza distal, dor em queimação e lesões cutâneas eritematosas, indolores, não pruriginosas em membros inferiores e face, juntamente com a evidência eletrofisiológica de desmielinização. A biópsia de nervo sural mostrou perda acentuada das fibras nervosas mielinizadas, infiltrado

inflamatório linfocitário no endoneuro e perineuro e de células inflamatórias em vasos epineurais, bem como na vasa nervorum e BAAR positivo. Os pequenos vasos foram primariamente lesados, sem necrose fibrinoide e trombose vascular. A biópsia de pele definiu o diagnóstico do subtipo *borderline*-lepromatoso (PANDEY; NAYAK; MEHNDIRATTA, 2013). Apesar de haver descrições de casos clínicos de pacientes com hanseníase e vasculite, não existem trabalhos relatando a sua prevalência.

Dos casos de vasculite relacionados à neurite reacional na hanseníase avaliados neste trabalho, 2 foram classificados sob a forma lepromatosa e 1 *borderline*-tuberculoide. Os pacientes com a forma LL foram os que preencheram os critérios de vasculite patologicamente definida e o paciente com a forma BT, os de vasculite patologicamente provável. Segundo Pimentel e colaboradores (2004), o dano neural é bem reconhecido e temido no grupo de pacientes paucibacilares (TT e BT). Entretanto, observa-se que com relação ao grupo dos multibacilares existe menor preocupação dos profissionais em geral com a ocorrência da lesão nervosa, exceção feita àqueles portadores de formas polares (BB), reconhecidamente susceptíveis ao maior dano nervoso pela predisposição conhecida a reações reversas. Os portadores de formas multibacilares de hanseníase (BB, BL, LL) parecem apresentar apreciavelmente mais reações e neurite reacional do que os casos paucibacilares.

Neste trabalho observou-se que 3 pacientes com a forma neural pura também apresentaram achados de vasculite no nervo periférico, porém preenchendo apenas critérios de vasculite patologicamente provável. Dois destes foram classificados como neural pura definida, por apresentarem BAAR positivo ou PCR positivo para *Mycobacterium leprae* e um classificado como neural pura provável por apresentar achados clínicos e histopatológicos consistentes, com a presença de granuloma epitelióide, porém na ausência de BAAR e PCR positivo para a micobactéria.

A observação, em alguns casos, de bacilos no corte semifino, com BAAR prévio negativo, a ocorrência de infiltrado vascular linfocítico em todas as amostras de nervo, fibrose, principalmente peri e endoneural e a apresentação de inflamação, principalmente de vasos epi e perineurais, foram os principais achados histopatológicos nos casos de hanseníase, semelhantes aos já descritos por

Chimelli, Freitas e Nascimento (1997) e por Pandey, Nayak e Mehndiratta (2013). O infiltrado endoneural foi mais prevalente nos pacientes com hanseníase do que nos que apresentavam outras etiologias para a vasculite.

Como principais limitações desse estudo estão a dificuldade da avaliação da prevalência de neuropatia de fibras finas e a presença de viés de seleção da amostra estudada. O ASA/FIOCRUZ é um centro especializado de atenção terciária em investigação de hanseníase que recebe os casos mais complexos, já com grande comprometimento do SNP, acometendo fibras grossas.

8 CONCLUSÕES

- A frequência de vasculite no estudo histopatológico foi extremamente rara;
- Houve discreta predominância da vasculite pelo sexo masculino;
- A hanseníase foi o principal diagnóstico etiológico, seguida pela vasculite isolada do SNP e pela granulomatose com poliangeíte;
- As alterações sensitivas foram as manifestações clínicas mais relevantes. As parestesias estavam presentes em todos os casos e a dor neuropática em metade deles;
- O padrão clínico prevalente foi de neuropatia assimétrica tanto sensitiva quanto sensitivo-motora, sem casos de comprometimento puramente motor;
- Os marcadores de inflamação sistêmica, como a VHS e a proteína C reativa não foram específicos e, em alguns pacientes, estavam relativamente normais, apesar de apresentarem achados histopatológicos de vasculite franca;
- O nervo mais comumente envolvido foi o nervo ulnar nos membros superiores e o fibular nos membros inferiores;
- As alterações neurofisiológicas e histopatológicas na neuropatia vasculítica foram predominantemente axonais, independentemente da etiologia;
- A principal localização do padrão inflamatório no estudo histopatológico foi epineural;
- O infiltrado inflamatório endoneural foi o mais prevalente na vasculite pela hanseníase;
- A fibrose endoneural foi a mais frequente, sendo recorrente nas biópsias de pacientes com hanseníase;
- A vasculite do nervo periférico na hanseníase ocorreu também fora do período reacional e na ausência de lesões cutâneas;
- Apesar da biópsia ser importante para o diagnóstico de vasculite, ela mostrou padrões histopatológicos semelhantes em várias doenças, não existindo características patognomônicas e não podendo discernir entre uma ou outra síndrome clínica, sendo fundamental e necessária a história, evolução da doença, dados clínicos e laboratoriais para diagnóstico diferencial;

- A biópsia de nervo foi o padrão-ouro para o diagnóstico de vasculite do SNP.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, V.; SINGH, R.; WICLAF; CHAUHAN, S.; TAHLAN, A.; AHUJA, C.K.; GOEL, D.; PAL, L.A. Clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, [S.l.], v. 27, n. 7, p. 841-4, 2008.

ANTUNES, S.L.G.; CHIMELLI, L.; JARDIM, M.R.; VITAL, R.T.; NERY, J.A.; CORTE-REAL, S.; HACKER, M.A.V.B.; SARNO, E.N. Histopathological examination of nerve samples from pure neural leprosy patients: obtaining maximum information to improve diagnostic efficiency. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S.l.], v. 107, n.2, p. 246-53, 2012.

BENNETT, D.L.H.; GROVES, M.; BLAKE, J.; HOLTON, J.L.; KING, R.H.M.; ORRELL, R.W.; GINSBERG, L.; REILLY, M.M. The use of nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitis: a 5 year retrospective study. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, [S.l.], v. 79, n. 12, p. 1376-81, 2008.

BLAES, F. Diagnosis and therapeutic options for peripheral vasculitic neuropathy. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, [S.l.], v. 7, n. 2, p. 45-55, 2015.

CHALK, C.H.; DYCK, P.J.; CONN, D.L. **Vasculitic Neuropathy**. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K. *Peripheral Neuropathy*. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993. p. 1424-36.

CHAUHAN, S.; WAKHLU, A.; AGARWAL, V. Arthritis in leprosy. **Rheumatology**, [S.l.], v. 49, n. 12, p. 2237-42, 2010.

CHIMELLI, L.; FREITAS, M.R.G.; NASCIMENTO, O.J.M. Value of nerve biopsy in the diagnosis and follow-up of leprosy: the role of vascular lesions and usefulness of nerve studies in the detection of persistent bacilli. **Journal of Neurology**, [S.l.], n. 244, p. 318-23, 1997.

COLLINS, M.P.; ARNOLD, W.D.; KISSEL, J.T. The Neuropathies of Vasculitis. **Neurologic Clinics**, [S.l.], v. 31, n. 2, p. 557-95, 2013.

COLLINS, M.P.; DYCK, P.J.B.; GRONSETH, G.S.; GUILLEVIN, L.; HADDEN, R.D.M.; HEUSS, D.; LÉGER, J.M.; NOTERMANS, N.C.; POLLARD, J.D.; et al. Peripheral Nerve Society Guideline* on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of nonsystemic vasculitic neuropathy: executive summary. **Journal of the Peripheral Nervous System**, [S.I.], v. 15, n. 3, p. 176-84, 2010.

COLLINS, M.P.; PERIQUET, M.I.; MENDELL, J.R.; SAHENK, Z.; NAGARAJA, H.N.; KISSEL, J.T. Nonsystemic vasculitic neuropathy: insights from a clinical cohort. **Neurology**, [S.I.], v. 61, n. 5, p. 623-30, 2003.

DAVIES, L.; SPIES, J. M.; POLLARD, J.D.; McLEOD, J.G. Vasculitis confined to peripheral nerves. **Brain**, [S.I.], v. 19, p. 1441-8, 1996.

DYCK, P.J.; BENSTEAD, T.J.; CONN, D.L.; STEVENS, J.C.; WINDEBANK, A.J.; LOW, P.A. Nonsystemic vasculitic neuropathy. **Brain**, [S.I.], v. 110, n. 4 p. 843-53, 1987.

EDINGTON, F.L.B.; BACELLAR, M.O.A.R.; MACHADO, P.R.; BARBOSA, L.; REIS, E.; REIS, M.; SANTIAGO, M.B. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in leprosy. **Clinical Rheumatology**, [S.I.], v. 26, p. 208-10, 2007.

FOGAGNOLO, L.; de SOUZA, E.M.; CINTRA, M.L.; VELHO, P.E. Vasculonecrotic reactions in leprosy. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S.I.], v. 11, n. 3, p. 378-82, 2007.

GUERRA, J.G.; PENNA, G.O.; CASTRO, L.C.M.; MARTELLI, C.M.T.; STEFANI, M.M.A.; COSTA, M.B. Avaliação de série de casos de eritema nodoso hansênico: perfil clínico, base imunológica e tratamento instituído nos serviços de saúde. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.I.], v. 37, n. 5, p. 384-90, 2004.

ISLEY, M.R.; KRANSS, G.L.; LEVIN, K.H; LITT, B.; SHIELDS, R.W.; WILBOURN, A.J. **Electromyography/Electroencephalography**. Redford, Washington: SpaceLabs Medical, 1993.

JARDIM, M.R.; ANTUNES, S.L.G.; SANTOS, A.R.; NASCIMENTO, O.J.M.; NERY, J.A.C.; SALES, A.M.; ILLARRAMENDI, X.; DUPPRE, N.; CHIMELLI, L.; et al. Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. **Journal of Neurology**, [S.I.], v. 250, n. 7, p. 806-9, 2003.

JARDIM, M.R.; CHIMELLI, L.; FARIA, S.C.R.; FERNANDES, P.V.; NÉRI, J.A.C.; SALES, A.M.; SARNO, E.N.; ANTUNES, S.L.G. Clinical, electroneuromyographic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre. **Leprosy Review**, [S.l.], v. 75, n. 3, p. 242-53, 2004.

JARDIM, M.R.; VITAL, R.; HACKER, M.A.; NASCIMENTO, M.; BALASSIANO, S.L.; SARNO, E.N.; ILLARRAMENDI, X. Leprosy neuropathy evaluated by NCS is independent of the patient's infectious state. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [S.l.], v. 131, p. 5-10, 2015.

JENNETTE, J.C.; FALK, R.J.; BACON, P.A.; BASU, N.; CID, M.C.; FERRARIO, F.; FLORES-SUAREZ, L.F.; GROSS, W.L.; GUILLEVIN, L.; HAGEN, E.C.; et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. **Arthritis & Rheumatism**, [S.l.], v. 65, n. 1, p. 1-11, Jan, 2013.

KHASNIS, A.; LANGFORD, C.A. Update on vasculitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, p. 1226-36, 2009.

KIM J.E.; PARK, S.Y.; SINN, D.I.; KIM, S.M.; HONG, Y.H.; PARK, K.S.; SUNG, J.J.; LEE, K.W. Ischemic Neuropathy Associated with Livedoid Vasculitis. **Journal of Clinical Neurology**, [S.l.], v. 7, n. 4, p. 233-6, 2011.

KINTER, J.; BROGLIO, L.; STECK, A.J.; TOLNAY, M.; FUHR, P.; LATOV, N.; KALBERMATTEN, D.; SINNREICH, M.; SCHAEREN-WIEMERS, N.; RENAUD, S. Gene expression profiling in nerve biopsy of vasculitic neuropathy. **Journal of Neuroimmunology**, [S.l.], v. 225, n. 1, p. 184-9, 2010.

KISSEL, J.T.; SLIVKA, A.P.; WARMOLTS, J.R.; MENDELL, J.R. The clinical spectrum of necrotizing angiopathy of the peripheral nervous system. **Annals of Neurology**, [S.l.], v. 18, p. 251-7, 1985.

LANGFORD, C.A. Vasculitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [S.l.], v. 125, n. 2, p. S216-25, 2010.

MEHNDIRATTAA, M.M.; SENA, K.; TATKEB, M.; BAJAJA, B.K. IgA monoclonal gammopathy of undetermined significance with peripheral neuropathy. **Journal of the Neurological Sciences**, [S.l.], v. 221, p. 99-104, 2004.

MURAMATSU, K.; TANAKA, H.; TAGUCHI, T. Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment. **Rheumatology International**, [S.l.], v. 28, n. 10, p. 951-7, 2008.

MURPHY, G.F.; SANCHEZ, N.P.; FLYNN, T.C.; SANCHEZ, J.L.; MIHM, M.C.Jr.; SOTER, N.A. Erythema nodosum leprosum: nature and extent of the cutaneous microvascular alterations. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [S.I.], v. 14, n. 1, p. 59-69, 1986.

NOBILE-ORAZIO, E. Update on neuropathies associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (2008-2010). **Journal of the Peripheral Nervous System**, [S.I.], v. 15, n. 4, p. 302-6, 2010.

OOMATIA, A.; FANG, H.; PETRI, M.; BIRNBAUM, J. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period. **Arthritis & Rheumatology**, [S.I.], v. 66, n. 4, p. 1000-9, 2014.

OSADA, S.; KIMURA, Y.; KAWANA, S. Case of livedoid vasculopathy with peripheral neuropathy successfully treated with low-dose warfarin. **Journal of Dermatology**, [S.I.], v. 37, p. 98-101, 2010.

PANDEY, S.; NAYAK, R.; MEHNDIRATTA, M.M. Hansen's disease manifesting as acute distal symmetric microvasculitic polyneuropathy. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [S.I.], v. 115, n. 10, p. 2223-5, 2013.

PIMENTEL, M.I.F.; NERY, J.A.C.; BORGES, E.; ROLO, R.; SARNO, E.N. Neurite silenciosa na hanseníase multibacilar avaliada através da evolução das incapacidades antes, durante e após a poliquimioterapia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.I.], v. 79, n. 2, p. 169-79, 2004.

PRAYSON, R.A.; SEDLOCK, D.J. Clinicopathologic study of 43 patients with sural nerve vasculitis. **Human Pathology**, [S.I.], v. 34, n. 5, p. 484-90, 2003.

RIBEIRO, S.L.E.; GUEDES, E.L.; PEREIRA, H.L.A.; SOUZA, L.S. Vasculite na hanseníase mimetizando doenças reumáticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.I.], v. 47, n. 2, p. 140-4, 2007.

RIDLEY, D.S. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. **Bull World Health Organization**, [S.I.], v. 51, n. 5, p. 451-65, 1974.

RIDLEY, D.S.; JOPLING W.H. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. **International Journal Leprosy Other Mycobacterial Disease**, [S.I.], v. 34, p. 255-73, 1966.

ROSSI, C.M.; DI COMITE, G. The clinical spectrum of the neurological involvement in vasculitides. **Journal of the Neurological Sciences**, [S.l.], v. 285, p. 13-21, 2009.

RUZZENENTI, M.R.; BRUNI, R.; FLORIO, G.; DE LUIGI, M.G.; LERCARI, G.; BARABINO, G.G.; NUNZI, E.; VALBONESI, M. Lepromatous Vasculitis Successfully Treated by Plasma Exchange (PE). **Journal of Clinical Apheresis**, [S.l.], v. 16, n. 1, p. 37-8, 2001.

SAID, G.; LACROIX, C. Primary and secondary vasculitic neuropathy. **Journal of Neurology**, [S.l.], v. 252, n. 6, p. 633-41, 2005.

SUPPIAH, R.; HADDEN, R.D.M.; BATRA, R.; ARDEN, N.K.; COLLINS, M.P.; GUILLEVIN, L.; JAYNE, D.R.W.; LUQMANI, R.A. Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. **Rheumatology**, [S.l.], v. 50, n. 12, p. 2214-22, 2011.

TOTH, C.; TROTTER, M.; CLARK, A.; ZOCHODNE, D. Mononeuropathy multiplex in association with livedoid vasculites. **Muscle Nerve**, [S.l.], v. 28, p. 634-9, 2003.

UÇEYLER, N.; DEVIGILI, G.; TOYKA, K.V.; SOMMER, C. Skin biopsy as an additional diagnostic tool in non-systemic vasculitic neuropathy. **Acta Neuropathologica**, [S.l.], v. 120, n. 1, p. 109-16, 2010.

VALLAT, J.M.; TABARAUD, F.; SINDOU, P.; PREUX, P.M.; VANDENBERGHE, A.; STECK, A. Myelin widenings and MGUS-IgA: an immunoelectron microscopic study. **Annals of Neurology**, [S.l.], v. 47, n. 6, p. 808-11, 2000.

VENGADAKRISHNAN, K.; SARASWAT, P.K.; MATHUR, P.C. A study of rheumatological manifestations of leprosy. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, [S.l.], v. 70, n. 2, p. 76-8, 2004.

VRANCKEN, A.F.J.E.; NOTERMANS, N.C.; JANSEN, G.H.; WOKKE, J.H.J.; SAID, G. Progressive idiopathic axonal neuropathy: a comparative clinical and histopathological study with vasculitic neuropathy. **Journal of Neurology**, [S.l.], v. 251, n. 3, p. 269-278, 2004.

WALLIN, L.; BECKHAUSER, A.P.; HAIDER, O.; ARAUJO, F.; SILVA, M.B.; SKARE, T.L. Mal de Hansen, anticorpos antifosfolípidos e obstrução das artérias fibulares. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.l.], v. 49, n. 2, p. 181-7, 2009.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Committee on leprosy: eighth report. **World Health Organization Technical Report Series**, n. 968, 2012.

YAJIMA, M.; MURATA, J.; YAMADA, N.; ASANO, G. Ultrastructural observations of small blood vessels in leprosy patients. **Japanese Journal of Leprosy**, [S.I.], v. 60, n. 3-4, p. 121-7, 1991.

YEUNG, K.B.; THOMAS, P.K.; KING, R.H.; WADDY, H.; WILL, R.G.; HUGHES, R.A.; GREGSON, N.A.; LEIBOWITZ, S. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. **Journal of Neurology**, [S.I.], v. 238, n. 7, p. 383-91, 1991.

ANEXO A - Escala LANSS

Nome: _____ Data: _____

Esta escala de dor ajuda a determinar como os nervos que carregam a informação de dor estão funcionando. É importante obter este tipo de informação, pois ela pode ajudar na escolha de um tratamento específico para o seu tipo de dor.

A. QUESTIONÁRIO DE DOR

- Pense na dor que você vem sentindo na última semana.
- Por favor, diga se qualquer uma das características abaixo se aplica a sua dor.

Responda apenas SIM ou NÃO.

1. A sua dor se parece com uma sensação estranha e desagradável na pele? Palavras do tipo “agulhadas,” “choques elétricos” e “formigamento” são as que melhor descrevem estas sensações.

a. NÃO - Minha dor não se parece com isso. [0]

b. SIM - Eu tenho este tipo de sensação com frequência. [5]

2. A sua dor faz com que a cor da pele dolorida mude de cor? Palavras do tipo “manchada” ou “avermelhada ou rosada” descrevem a aparência da sua pele.

a. NÃO - Minha dor não afeta a cor da minha pele. [0]

b. SIM - Eu percebi que a dor faz com que minha pele mude de cor. [5]

3. A sua dor faz com a pele afetada fique sensível ao toque? A ocorrência de sensações desagradáveis e/ou dolorosas ao toque leve ou mesmo ao toque da roupa ao vestir-se descrevem esta sensibilidade anormal.

a. NÃO - Minha dor não faz com que minha pele fique mais sensível nesta área. .. [0]

b. SIM - Minha pele é mais sensível ao toque nesta área. [3]

4. A sua dor inicia de repente, sem nenhuma razão aparente, quando você está parado? Palavras tipo “choques elétricos,” “dor em pontada” ou “dor explosiva” descrevem estas sensações.

- a. NÃO - Minha dor não é sentida desta forma. [0]
- b. SIM - Eu tenho estas sensações com muita frequência. [2]

5. A sua dor faz com que a temperatura da sua pele na área dolorida mude? Palavras tipo “calor” e “queimação” descrevem estas sensações.

- a. NÃO - Eu não tenho este tipo de sensação. [0]
- b. SIM - Eu tenho estas sensações com frequência. [1]

B. EXAME DA SENSIBILIDADE: A sensibilidade da pele pode ser examinada comparando-se a área dolorida com a área contralateral ou nas áreas adjacentes não-doloridas avaliando a presença de alodinia e alteração do limiar de sensação ao estímulo da agulha (LSA).

6. **ALODINIA:** Examine a resposta ao toque leve com algodão sobre a área não-dolorida e, a seguir, na área dolorida. Caso sensações normais forem percebidas no lado não-dolorido e, ao contrário, se dor ou sensações desagradáveis (sensação tipo “picada” ou “latejante”) forem percebidas na área afetada, então a alodinia está presente.

- a. NÃO - Sensação normal em ambas as áreas. [0]
- b. SIM - Alodinia somente na área dolorida. [5]

7. ALTERAÇÃO DO LIMIAR POR ESTÍMULO DE AGULHA (LEA)

a. Determine o LEA através da comparação da resposta a uma agulha de espessura 23 (cor azul) conectada a uma seringa de 2 mL - sem a parte interna - suavemente colocada nas áreas doloridas da pele e depois nas não-doloridas.

b. Caso uma sensação de agulhada normal for sentida na área da pele não-dolorida, mas uma sensação diferente for sentida na área dolorida como, por exemplo, “nenhuma sensação” ou “somente sensação de toque” (LEA aumentado) ou “dor muito intensa” (LEA diminuído), isso significa que há um LEA alterado

c. Caso a sensação de agulhada não for percebida em nenhuma área, conecte a parte interna da seringa à agulha para aumentar o peso e repita a manobra.

- a. NÃO - Sensação igual em ambas as áreas. [0]
- b. SIM - Limiar por estímulo de agulha alterado no lado dolorido. [3]

ESCORE:

Some os valores entre parênteses nos achados descritivos e de exame da sensibilidade para obter um escore global

ESCORE TOTAL (máximo 24): _____

Se o escore < 12 , mecanismos neuropáticos são improváveis de estarem contribuindo para a dor do paciente.

Se escore ≥ 12 , mecanismos neuropáticos provavelmente estão contribuindo para a dor do paciente.

ANEXO B - Questionário para diagnóstico de dor neuropática - DN4

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

ENTREVISTA DO PACIENTE

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

- 1- Queimação
- 2- Sensação de frio dolorosa
- 3- Choque elétrico

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

- 4- Formigamento
- 5- Alfinetada e agulhada
- 6- Adormecimento
- 7- Coceira

EXAME DO PACIENTE

Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

- 8- Hipoestesia ao toque
- 9- Hipoestesia a picada de agulha

Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

- 10- Escovação

ESCORE

0 - Para cada item negativo

1 - Para cada item positivo

Dor Neuropática: Escore total a partir de 4/10.

() Dor Nociceptiva () Dor Neuropática

ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA REALIZAÇÃO DE BIÓPSIA DE NERVO

Informações ao Paciente

Eu, _____ serei submetido a uma biópsia de nervo na mão ou pé para esclarecer a causa de meus sintomas neurológicos.

A biópsia será realizada em um nervo sensitivo já comprometido e poderá deixar a área próxima ao local da biópsia com dormência e raramente poderá sentir sensações de choque. O procedimento seguirá todas as normas médicas de segurança de forma a evitar qualquer complicação no local da biópsia tais como: infecções ou inflamações locais. Caso ocorra qualquer complicação poderei retornar ao médico responsável para ser orientado e receber tratamento específico.

Caso não concorde em realizar a biópsia de nervo poderei ser acompanhado periodicamente para avaliar a evolução da doença e o aparecimento de novos sintomas que possam vir a esclarecer a causa da minha doença atual. Embora saiba que neste caso posso não ter o diagnóstico confirmado.

Médicos responsáveis: Dra. Márcia Maria Jardim Rodrigues

Dr. Robson Teixeira Vital

Telefones de contato: 25984228/55212598

Assinatura _____ RGn

Testemunha _____ RGn

Médico Assistente _____

Data _____

FIOCRUZ/ IOC - Lab. Hanseníase. Av. Brasil, 4365 - Manguinhos. 21040-360, RJ -
Brasil. FAX 5521 22709997 ☎ 5521 2598-4287/2598-4288