

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO HISTOPATOLÓGICO DO EPINEURO CUBITAL EM DOENTES DE HANSENEASE INDIFERENCIADA¹

Daisy R. KATZ²
Estevam de ALMEIDA NETO³
José Eduardo Costa MARTINS⁴
Ana Maria Crous TSANACLIS⁵

RESUMO — Doze doentes de hanseníase, grupo indiferenciado, com baciloscopia negativa e virgens de tratamento, foram submetidos a biópsia de epineuro cubital para estudo histopatológico. Todos os doentes foram observados clinicamente um mês após, e seis destes puderam ser examinados 4 a 5 anos após. A histopatologia do epineuro mostrou existência de bacilos álcool-ácido-resistentes em um doente e tendência à formação de granuloma tuberculóide em outro. Em nove doentes, pôde-se observar espessamento epineural e, em seis, infiltrado inflamatório linfomononuclear perivascular. O exame clínico após 1 mês nos 12 doentes e também após 4 a 5 anos em 6 deles demonstrou a inocuidade da biópsia realizada. Quatro a cinco anos após a observação inicial, o exame clínico mostrou que dois doentes que permaneciam Mitsuda negativos não apresentavam epineuro histopatologicamente espessado no início, enquanto que em quatro doentes, que passaram a apresentar Mitsuda positivo, o exame histopatológico inicial revelara espessamento epineural. Dos nove doentes que apresentavam epineuro histopatologicamente espessado, seis não mostravam lesões iniciais nos membros superiores. O estudo do espessamento precoce do epineuro cubital merece, portanto, especial destaque, devendo ser realizado em maior número de doentes e em grupo de controle, pois no seguimento de quatro dos seis doentes, observou-se espessamento epineural e viragem da reação de Mitsuda.

Palavras-chave: Hanseníase. Epineuro. Patologia.

1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico precoce da hanseníase é extremamente importante e algumas vezes difícil.

Quando as lesões cutâneas inexistem, as alterações neurais constituem o único apoio para o diagnóstico clínico.

O nervo cubital é freqüentemente acometido, principalmente ao nível da goteira epitrocleana, e o estudo comparativo clínico, cirúrgico a céu aberto e histopatológico do epineuro poderia contribuir para o diagnóstico precoce.

Tanto o início neural na hanseníase^{4, 5, 8, 9, 29, 33, 53}, como a dificuldade

- (1) Extrai do da dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do grau de Mestre em Dermatologia.
- (2) Mestre em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da USP. Médica-atendente da Seção de Elucidação Diagnósticas do Instituto de Saúde da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 188.
- (3) Professor-Assistente Doutor da Divisão de Dermatologia do Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP.
- (4) Livre-Docente em Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP.
- (5) Auxiliar de ensino do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP. Mestre em Neurologia pela Faculdade de Medicina da USP.

diagnóstica de casos neurais puros são fatos sabidos^{2, 7, 14, 30, 50}

Uma das características da hanseníase é o espessamento precoce dos Nervos^{2, 12, 22, 32, 53, 54}, principalmente o nervo cubital, o ciático-poplíteo-externo e o mediano^{4, 5, 9, 10, 12, 17, 22, 29, 30, 32, 37, 48, 50, 54}.

O nervo cubital na goteira epitrocleana é o mais acessível ao exame clínico e exploração cirúrgica^{16, 28, 29, 30, 39, 41}.

Para Klingmüller³⁴, os nervos, em geral, se espessam precocemente. Mitsuda & Ogawa³⁸ encontram nervos espessados em todos os casos neurais e em 88% dos cutâneos.

Em 1938, Branco Ribeiro⁸, em biopsia do nervo cubital, encontra dissociação de fibras por infiltrado virchowiano rico em bacilos álcool-ácido resistentes.

Azulay⁶, em 17.422 hansenianos, encontra 53,15% com manifestações iniciais nervosas.

Basombrio & Bosq⁷, em biopsias de troncos nervosos de dois doentes, Mitsuda negativos, demonstram estrutura virchowiana típica.

Em 1963, Julião³⁰ considera a hipertrofia de nervos periféricos como um dos mais típicos elementos da neurite hanseniana.

Almeida Neto et al.², em 1970, estudam oito hansenianos indiferenciados, Mitsuda negativos, onde apenas dois apresentavam lesões cutâneas, todos, porém com lesões neurológicas e baciloscopicamente negativos. Nos oito doentes, fragmentos de nervos cutâneos revelaram bacilos álcool-ácido resistentes e estrutura virchowiana. Este trabalho foi o ponto de partida para o estudo ora apresentado.

Cohen¹⁴, em 5.051 exames histopatológicos de hanseníase, revela que, na fase inicial da moléstia, os bacilos,

quando presentes, são escassos, isolados, podendo ser encontrados nos filetes nervosos, o que permite diagnóstico mais precoce da moléstia.

Em 1981, Almeida Neto¹ chama a atenção sobre a necessidade de criar o deslumbramento diagnóstico no reconhecimento de casos incipientes, quer no exame dermatológico de rotina, quer, principalmente, no exame dermatoneurológico realizado na seara dos contatos.

2 CONSIDERAÇÕES GERAIS - PRINCIPAIS REGISTROS DA LITERATURA

2.1 Estudo clínico dos espessamentos neurais tronculares na hanseníase, com especial referência ao nervo cubital

Já em 1895, Hansen & Looft²² referem-se a espessamento dos troncos nervosos em doentes de hanseníase, afirmando que, na maioria das vezes, o tronco nervoso espessado é o cubital. Também Dehio¹⁷, em 1897, e Voit⁸⁴, em 1900, citam o tronco cubital como preferencialmente acometido.

Monrad-Krhon³⁹, em 1923, considera o trajeto do nervo cubital na goteira epitrocleana como um locus inioris resistens.

Tolosa⁵⁰, em 1930, cita dentre os nervos mais freqüentemente comprometidos o cubital e Klingmüller³⁴, no mesmo ano, chama a atenção para o fato de que, na forma tuberosa, os nervos geralmente ficam livres, sendo que os espessamentos só são encontrados nos locais que ficam imediatamente abaixo da pele, como o nervo cubital na goteira epitrocleana.

Chatterji¹², em 1933, realiza um estudo sobre a freqüência do espessamento de nervos em 3079 doentes de hanseníase. Encontra nervos espessados 1024 vezes, ou seja, 33%. Nestes,

o cubital se encontra espessado 583 vezes, ou seja, 56,9%.

Kean & Childress³², em 1942, realizando autópsias em 103 doentes de hanseníase, encontram comprometimento de troncos nervosos em 59 casos, sendo 42 do cubital.

Em sua tese de 1945, Julião²⁹, realizando exame neurológico completo e sistematizado em 300 casos, mostra que os distúrbios amiotróficos e motores dependeram, em primeiro lugar, do comprometimento cubital (74,3%).

Outros autores referem maior acometimento do cubital: Mariano³⁷, em 1953, Gómez Orbaneja & García Pérez²⁰, também em 1953, e Brotto¹⁰, em 1954.

Em 1958, Bresani Silva⁹, estuda 400 doentes com sintomas neurais, dos quais 54,7% iniciaram com manifestações neurológicas. Em geral, o comprometimento motor das mãos se inicia pelos grupos musculares dependentes do cubital. Em 49,5% dos casos havia somente comprometimento dos membros superiores e desses 100% das mãos. Encontra comprometimento motor do cubital em 93% dos casos, do ciático-popliteo-externo em 80%, e do mediano em 67%. Afirma ser um fato comprovado que os nervos periféricos são muito freqüente e precocemente acometidos na hanseníase. O espessamento desses nervos é característica quase exclusiva da moléstia, sendo, portanto sua presença de grande importância diagnóstica.

Em 1963, Araico Salazar⁵, estudando 25 doentes, encontra comprometimento nervoso nos membros superiores em 96% dos casos e, em todos estes, o cubital está comprometido.

Segundo Julião³⁰, o nervo cubital é um dos nervos efetivamente atingidos, dentre os nervos que possuem contingente motor.

Languillon & Carayon³⁵ em 1969, citam que o tronco cubital é atingido 66% das vezes, nas lesões dos membros superiores e que a neurite hanseniana é hipertrófica, ao contrário das conseqüentes por outras moléstias infecciosas.

Em 1970, Antia et al.³ e Dastur et al.¹⁶, analisam 52 biópsias de nervos em 22 pacientes de hanseníase polineurítica crônica. Como característica histopatológica mais importante citam associação de lesões inflamatórias e degenerativas, principalmente no nervo mediano (porção inferior do antebraço) e nervo cubital (parte inferior do braço).

Antola⁴, em 1978, nota predomínio de neuropatias em 183 de 228 pacientes estudados (80,2%). Sobre este total, o cubital está comprometido em 89%, e Tedesco-Marchese⁴⁸ encontra em 34 doentes que o cubital está acometido 29 vezes, sendo que 16 vezes isoladamente.

2.2 Histologia normal do tecido conjuntivo neural troncular

O tecido conjuntivo dos troncos periféricos é constituído pelo epineuro, perineuro e endoneuro, cada um possuindo quadros estruturais e propriedades funcionais individuais^{46, 47}.

O epineuro é tecido conjuntivo matriz no qual os funículos nervosos estão encaixados, protegendo-os^{48, 67}. É portanto uma condensação de tecido conjuntivo areolar que envolve a bainha perineural dos fascículos nervosos⁴⁹. Envia tabiques ao interior, delimitando lojas 4. E um pouco mais condensado na superfície a fim de formar uma bainha envolvente definitiva^{48, 47}. Este tecido conjuntivo varia em quantidade ao longo do nervo, de nervo para nervo, e de indivíduo para indivíduo. Numa secção transversal, o epineuro constitui 30-75% do volume total do

nervo^{4, 47}. Nele se encontram artérias, veias capilares e uma rede de capilares linfáticos. Nos locais em que os nervos cruzam as articulações, geralmente delimitam muitos funículos menores e há relativamente mais tecido epineural^{40, 47}.

Ao microscópio ótico e eletrônico, as fibras elásticas se fazem presentes, particularmente perto do perineuro, dirigidas longitudinalmente, bem como colágeno⁴⁰.

Além dos fibroblastos, o epineuro pode conter mastócitos e quantidades variáveis de gordura (principalmente nos troncos nervosos maiores)⁴⁹.

O perineuro constitui a barreira hematoneural. As fibras circulares e oblíquas do perineuro mantêm com sua elasticidade a pressão intrafascicular. É formado por uma bainha composta por 12-14 capas de tecido conjuntivo, com fibras elásticas e colágenas, colocadas em capas concêntricas em cujas fendas se encontram células endoteliais.

A capa mais interna é formada por uma membrana de células endoteliais⁴.

Não existe uma linha de demarcação nítida entre o peri e o epineuro⁴.

O endoneuro é uma camada delicada de tecido conjuntivo que forma uma fina membrana em torno de cada fibra nervosa. Contém fibras colágenas, a maior parte das quais dispostas longitudinalmente⁴⁶.

2.3 Histopatologia

Já em 1900, Sabrazés⁴³ nota uma neo-formação de tecido conjuntivo que substitui o tecido nervoso, num fragmento de nervo músculo-cutâneo em doente de hanseníase, indene de manifestações cutâneas. Foi possível observar todos os estádios de esclerose e bacilos em grande número de globias, o que merece atenção, visto tratar-se de caso de hanseníase neural pura.

Em 1923, Monrad-Krhon³⁹ também descreve a neo-formação de tecido conjuntivo e Tolosa⁵⁰, em 1930, observa que esta neo-formação e os focos inflamatórios vasculares só irão atingir o epineuro em estádios mais avançados da moléstia, depois do acometimento do peri e endoneuro.

Jeanselme²⁶, em 1934, Grieco²¹, em 1936, Hitsuda & Ogawa³⁸, em 1937, encontram, na forma neural pura, somente pequenos focos infiltrativos constituídos essencialmente por linfócitos, entre as fibras nervosas, a que se segue intensa fibrose.

Em 1940, Torssujew⁵¹ estuda alterações morfológicas dos nervos cutâneos na hanseníase, usando impregnação pela prata. Encontra espessamento e infiltração das bainhas conjuntivas.

Julião²⁹, em 1945, lembra que algumas vezes a biopsia de nervo é incomum: infiltração linfocitária, fibrose e ausência de bacilos.

Silveira⁴⁴ explica o espessamento dos elementos conjuntivos do nervo como sendo devido ao infiltrado linfocitário que invade o perineuro e que se propaga para os septos conjuntivos do nervo. Em fase mais avançada de sua evolução, o processo ganha o epineuro.

Souza Campos & Bechelli⁴⁵, em 1946, biopsiando o nervo cubital de um caso de forma indiferenciada, observam desaparecimento da estrutura nervosa, invasão por tecido conjuntivo fibrilar (atrofia fibrosa) e intensa infiltração linfocitária difusa.

Muir⁴⁰, em 1947, procura explicar o espessamento do epineuro como sendo uma reação celular aos bacilos, tentando impedir a propagação de infecção aos tecidos circunjacentes.

Pardo Castello & Pifleyro⁴¹ estudam, em 1949, cortes histológicos pra-

ticados nos nervos cubitais de 17 doentes de hanseníase virchowiana, após a morte dos mesmos. Classificam os nervos estudados em duas categorias: a primeira compreende os nervos em pleno processo de uma neurite intersticial ativa: neurite e perineurite inflamatória evolutiva, com alterações semelhantes às observadas nos tecidos cutâneos, capilares e pequenas arteríoles e vênulas estão então espessados no peri e epineuro, alguns já trombosados. BAAR presentes em grande quantidade; a segunda compreende os nervos já em degeneração, a maior parte dos quais transformados em cordões fibrosos e outros em degeneração hialina terminal.

Fite¹⁹, em 1951, chama a atenção sobre a invasão de bacilos em células adultas do tecido conjuntivo do perineuro, tornando-se estas hospedeiros definitivos do parasita, e Chatterji¹³, no mesmo ano, afirma que além do epineuro estar espessado, torna-se aderente aos feixes nervosos.

Em 22 biopsies de nervo cubital, em 1958, Bresani Silva⁹ encontra: fibrose difusa peri-endoneural, infiltração linfoplasmática nos doentes indiferenciados.

Araico Salazar⁵ conclui, em 1963, que nos doentes virchowianos a destruição da fibra nervosa se deve a lesões intersticiais e interfasciculares com vascularite e perivascularite.

Callaway et al.¹¹ mostram, em 1964, 2 fases distintas do comprometimento hanseniano: uma infiltrativa e outra granulomatosa, sendo a primeira mais comum (80% dos casos). Além da neurite, notam uma infiltração tal dos tecidos perineurais em 27 dos 70 casos, que por si só justificaria o espessamento de 2-4 vezes de seu tamanho normal.

A predileção do *M. leprae* pelos nervos também é histopatologicamente

estudada por Iyer²⁵ em 1965. O autor encontra espessamento progressivo do tecido conjuntivo do nervo, manifestado por hialinização do endoneuro e por proliferação em múltiplas camadas do epineuro.

Neste mesmo ano, Harkin²³ tenta determinar se o colágeno encontrado nos nervos periféricos é produzido tanto pelas células de Schwann como pelos fibrócitos, através de autoradiografias. Sugere que ambos participam da produção, sendo que as células de Schwann o fazem mais tardiamente.

Job & Desikan²⁸ descrevem, em 1968, as lesões dos nervos cubital, mediano e radial, em toda sua extensão, obtidos de 4 doentes autopsiados. Em relação ao cubital, macroscopicamente, encontram o máximo espessamento do nervo aproximadamente 2 cm acima do epicôndilo medial. Histologicamente, o maior espessamento do perineuro foi ao nível do epicôndilo medial, e aí também foram encontradas as maiores alterações histopatológicas: infiltrado inflamatório constituído por células redondas e macrófagos repletos de bacilos, células perineurais proliferativas, células de Schwann e tecido fibroso.

O próprio Job²⁷, em 1970, estuda a ultraestrutura do nervo radial cutâneo obtido de 5 doentes de hanseníase virchowiana, virgens de tratamento. Encontra *M. leprae* em grande número nas células de Schwann em macrófagos, em células endoteliais, na luz dos capilares e, ocasionalmente, em células perineurais. Além da proliferação das células perineurais e dos tecidos fibra sos também nota aumento das fibras colágenas endoneurais e alterações vasculares como: edema, hipertrofia das células endoteliais com membrana basal proeminente, luz estreitada, es vezes totalmente obliterada, e presença de alguns bacilos.

Manzi et al.³⁶, em 1973, escrevem um trabalho sobre a patologia e a cif-

nica das alterações do nervo cubital na hanseníase. Referem, além das alterações já citadas por outros autores, células plasmáticas, macrófagos, células vacuolizadas de Virchow, células polinucleares formando microabscessos, fibroblastos e fibras colágenas no epineuro.

Em 1975, Pearson & Weddell⁴² estudam as alterações perineurais em biopsias de pele e nervo de 64 doentes de todas as formas clínicas de hanseníase. Observam uma aparência de múltiplas camadas do perineuro. Em troncos nervosos de 2 casos TT e BT notam que o perineuro se encontra fundido ao epineuro, formando um grosso colar celular fibrótico.

Dastur¹⁵, em 1976, afirma que o perineuro tende a se espessar através de 3 ou 4 mecanismos diferentes : proliferação de células perineurais especiais, espessamento de sua membrana basal, infiltração de colágeno entre as mesmas, e por edema devido à concentração bacilar em casos virchowianos.

Discamps & Carayon¹⁸, em 1977, relatam as lesões nervosas na hanseníase em função da topografia e do calibre dos nervos. Em doente de hanseníase indiferenciada, a lesão mais evidente é a existência de manguitos linfo-histocitários perinervosos. O endoneuro está aumentado de volume com alguns linfócitos e histiócitos. As fibras nervosas não estão lesadas.

Antola⁴, em 1978, na descrição da patologia geral neuro-hanseniana, cita, entre outras alterações, hialinização eosinofílica do epineuro, com diminuição dos núcleos das bainhas e colagenose densa com aumento do tecido conjuntivo interfascicular, fibrose invasora, alterações vasculares nos pequenos vasos, com aumento da espessura das paredes vasculares, focos de hemorragia e edemas. Na neurite virchowiana, o epineuro pode apresentar células inflamatórias específicas, com

células de Virchow parasitadas com bacilos, bacilos livres e as alterações vasculares acima descritas, além da proliferação do colágeno e transformação em tecido fibrótico.

Em 1980, Junqueira et al.³¹ demonstram a existência de colágeno tipo III no endo e perineuro e de colágeno tipo I no epineuro, pelo método de coloração com Picrossirius, em microscopia de polarização, microscopia de luz e eletrônica. Comprovam que a hanseníase produz um notável aumento do conteúdo de colágeno no nervo. Apesar das alterações provocadas pela moléstia, a localização do colágeno tipo I e III se mantém.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Casuística

Selecionamos 12 doentes de hanseníase, grupo indiferenciado, com baciloscopia negativa e virgens de tratamento, que se apresentaram para exame dermatoneurológico na Seção de Elucidação Diagnóstica do Instituto de Saúde. Não foi incluído nenhum paciente com diabetes ou alcoolismo.

Os dados de identificação constam na Tabela 1. A numeração de ordem é seguida em todo o trabalho, tendo como base a época em que o epineuro cubital foi biopsiado.

3.2 Diagnóstico clínico e exames subsidiários

O diagnóstico foi estabelecido, em cada caso, baseado no exame clínico dermatoneurológico, histamino-reação, baciloscopia de lesão cutânea e mucosa nasal, acrescido do exame histopatológico de biopsia cutânea da região acometida. A reação de Mitsuda foi realizada em todos os doentes, com leitura após 28 a 30 dias, e em 2 doentes foram realizadas biopsias do nódulo resultante.

Os dados de história progressa da moléstia, tempo estimado de evolução, lesões dermatológicas, áreas de anestesia e alopecia, troncos nervosos espessados e histamino-reação encontram-se na Tabela 2.

3.2.1 Baciloscopia: A colheita do material para exame baciloscópico foi realizada por escarificação cutânea da lesão ou do lóbulo auricular quando inexistiam lesões aparentes, e também da mucosa nasal.

O material colhido foi fixado pelo calor e corado pela técnica de Ziehl-Neelsen.

O material foi examinado com objetiva de imersão (aumento de 800 x) e a pesquisa dos bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) feita de maneira sistemática, por campo microscópico. Em todas as lâminas foram examinados pelo menos 100 campos. Não foram encontrados BAAR em nenhum dos campos examinados. Tabela 3.

3.2.2 Exame histopatológico das lesões cutâneas: A histopatologia foi realizada na Seção de Anatomia Patológica do Instituto de Saúde.

O material biopsiado, com "punch", foi fixado em formol tamponado a 10%, incluído em parafina, cortado por micrótomo numa espessura de 6 μ . e disposto em, pelo menos, 3 lâminas. Cada lâmina recebeu três cortes do tecido. A primeira lâmina foi corada pela hematoxilina e eosina (H.E.), a segunda e a terceira foram respectivamente submetidas às técnicas de coloração específicas para BAAR: Ziehl-Neelsen e Ziehl-Wade. Estas foram examinadas em imersão (aumento de 1.000 x). Tabela 3.

3.2.3 Reação de Mitsuda: O antígeno de Mitsuda usado na ocasião foi o integral, preparado pela técnica de Mitsuda-Hayashi²⁴.

Este antígeno de Mitsuda não era, portanto, padronizado de acordo com as técnicas agora vigentes.

Para a leitura do Mitsuda, realizada em todos os doentes após 28-30 dias, foram usados os critérios firmados por dois Congressos Internacionais de Leprologia: Madri, 1953 e Tóquio, 1958.

As leituras das reações de Mitsuda constam da Tabela 3. Em dois doentes onde a Reação de Mitsuda foi positiva fraca. (+), realizamos biopsias dos nódulos, seguindo a técnica já descrita acima. Tabela 3.

3.3 Considerações sobre a biopsia de epineuro cubital

Uma vez estabelecido o diagnóstico de hanseníase indiferenciada, estes 12 doentes, ainda virgens de tratamento, foram submetidos a biopsia cirúrgica do epineuro cubital logo acima da goteira epitrocleana, direita ou esquerda, conforme maior espessamento.

Após a assepsia, foi feita anestesia local com xilocaína a 2%, sem adrenalina.

Feita a incisão longitudinal, de cerca de 4 cm de extensão, na face medial do braço, supra-epitrocleana, sobre o trajeto do nervo cubital, procedeu-se a dissecação até o plano neural. Esta foi cuidadosa, pois o nervo é superficial neste nível. Em seguida o nervo foi palpado até o doente referir sensação disestésica. Um pequeno fragmento do epineuro foi então ressecado, com a preocupação de não se aprofundar a dissecação, a fim de não lesar funículos.

A incisão foi suturada com pontos separados de mononylon 4-0.

Cada epineuro biopsiado, fixado em formol tamponado a 10%, foi encaminhado para a Seção de Anatomia Patológica do Instituto de Saúde, onde se procederam a inclusão e o corte pela técnica já descrita. Foram realizadas

TABELA 1 — Dados de identificação

Doente	Nome	Número do prontuário	Sexo	Idade	Cor	Procedência	Data de fichamento	Classificação clínica	Outros doentes na família
1	AAM	80555	M	19	B	SP	28-02-77	I	nenhum
2	MP	81028	F	58	B	SP	04-05-77	I	pai-forma V
3	MAD	81093	F	18	Pt	MG	03-05-77	I	nenhum
4	ELS	81163	M	23	B	MG	10-05-77	I	nenhum
5	SBB	81396	F	18	B	SP	06-06-77	I	nenhum
6	AB	81483	M	44	B	SP	30-05-77	I	nenhum
7	JLS	81727	M	51	Pd	MG	12-09-77	I	filho-grupo I
8	WBS	81960	M	26	B	SP	30-11-77	I	pai-forma V
9	ABSL	82161	F	45	B	MG	02-01-78	I	nenhum
10	DJS	82166	M	55	Pd	BA	13-01-78	I	filha-forma V
11	GGs	82676	F	21	Pd	SP	27-03-78	I	pai-grupo D
12	MJS	82862	M	67	B	MG	09-05-78	I	nenhum

Sexo: (M = masculino; F = feminino); Idade em anos; Cor: (B = branca; Pd = parda; Pt = preta); Procedência: Estado; Classificação clínica (I = indiferenciado; V = virchowiana; D = dimorfa); Data de fichamento (dia, mês e ano); Outros doentes na família: parentesco em relação ao doente.

Observação	Anamnese	TEE	Quadro clínico	Anestesia termolatorosa	Histamino-reação
1	Dorm. perna E — 4 m.	1	Atrofia disc. cut. e alopecia do 1/3 inf. e reg. post. perna E. Sem troncos nervosos espessados.	presente	incompleta
2	Dorm. pés e pernas — 2 a.	3	Edema MMII com áreas de eritema. MPP hálux D. Sem troncos nervosos espessados.	presente	N.R.
3	Dorm. perna E — sem sudorese.	1	Pele xerótica e rarefação de pelos na reg. ant. do 1/3 inf. da perna E. Sem troncos nervosos espessados.	presente	incompleta
4	Dorm. pés e úlcera plantar — 3 m.	4	MPP no pé D. Nn ciático-poplíteo-externo e cubitais D e E espessados.	presente	incompleta
5	Manchas com dorm. — 5 a.	5	Mác. erit-hipoc. no cotovelo, joelho e perna D. Nn cubital D espessado.	presente	incompleta
6	Dorm. braço E — 1 a.	3	Mác. erit-hipoc. na reg. lat. ext. do braço E. Sem troncos nervosos espessados.	presente	incompleta
7	Dorm. MMII E — 15 a.	15	Pele xerótica e alopecia nos 2/3 sup. da reg. lat. ext. da coxa, joelho e perna E. Nn ciático-poplíteo-externo D espessado.	presente	incompleta
8	Dorm. tornozelo E — 1 a.	2	Mác. hipoc. na reg. maleolar E. Sem troncos nervosos espessados.	presente	incompleta
9	Dorm. cotovelo D — 1 a. Manchas — 1 m.	2	Mác. erit-hipoc. e alopecia no cotovelo D, coxa E e perna D. Nn cubital D espessado.	presente	N.R.
10	Manchas com dorm. nos MMII — 2 a.	3	Mác. hipoc. e alopecia nos MMII. Sem troncos nervosos espessados.	presente	incompleta
11	Dorm. joelho D — 1 m.	2	Mác. hipoc. no joelho D. Sem troncos nervosos espessados.	presente	incompleta
12	Dorm. dorso pé D — 5a. Dorm. antebraço E — 2 m.	7	Sem lesões cutâneas aparentes. Sem troncos nervosos espessados.	presente	incompleta

Observação = n.º do doente; D = direito; E = esquerdo; MMP = mal perfurante plantar; MMII = membros inferiores; Nn = nervo; Dorm = dormência; m = meses; a = anos; TEE = tempo estimativo de evolução em anos; disc = discreta; cut = cutânea; reg = região; post = posterior; Mac = máculas; erit = eritemato; hipoc = hipocrômica; N.R. = não realizada.
Histamino-reação: a histamina foi diluída a 1:1.000.

TABELA 3 — Dados laboratoriais e reação de Mitsuda

Doente	Baciloscopia da lesão cutânea	Baciloscopia do muco nasal	Reação de Mitsuda	Biópsia da reação de Mitsuda	Histopatologia cutânea
1	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado de pequeno grau, sem caráter histopatológico de especificidade. BAAR —
2	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado crônico de pequeno grau, sem caráter histopatológico de especificidade. BAAR —
3	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado inflamatório crônico de grau médio e sem caráter histopatológico de especificidade. BAAR —
4	neg.	neg.	neg.	N.R.	Dermatite aguda sem sinais histológicos de especificidade. BAAR —
5	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado inflamatório crônico inespecífico perivascular. BAAR —
6	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado inflamatório crônico linfo-histocitário de grau evidente e sem caráter histopatológico de especificidade. Em alguns pontos epiderme retificada e infiltrado inflamatório na derme papilar. BAAR —
7	neg.	neg.	neg.	N.R.	Cortes em 4 níveis mostram achatamento das papilas dérmicas e ausência de anexos cutâneos. BAAR —
8	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado crônico, de pequeno grau, sem caráter histopatológico de especificidade. BAAR —
9	neg.	neg.	+	Presença de granuloma tuberculóide. BAAR — Raríssimos.	O quadro histopatológico é sugestivo de hanseníase indiferenciada. Inflamação crônica inespecífica perivascular, perineural e dissociação do músculo piloereto. BAAR —
10	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme discreto infiltrado linfo-histocitário perivascular. BAAR —
11	neg.	neg.	+	Presença de granuloma tuberculóide. BAAR — Raros.	Na derme infiltrado inflamatório crônico inespecífico perivascular de pequena intensidade. BAAR —
12	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado inflamatório crônico de grau pequeno e sem caráter histopatológico de especificidade. BAAR —

neg. = negativo para BAAR; BAAR = bacilo álcool-ácido resistente; — = negativos; + = positiva fraca; N.R. = não realizada

as seguintes colorações, para cada caso: hematoxilina e eosina (H.E.) ; Ziehl-Neelsen ; Ziehl-Wade e tricrômico de Masson.

As lâminas foram examinadas em diversos níveis de cortes seriados, bem como em imersão para pesquisa de BAAR.

3.4 Tempo de evolução

Todos os doentes foram observadas pelo menos 1 mês após a biopsia do epineuro.

Destes, seis puderam ser reexaminados 4 a 5 anos após.

Na Tabela 4 estão relacionados os pacientes em função do tempo de observação.

TABELA 4

Tempo de observação dos doentes após a biopsia de epineuro cubital

Observação	Tempo de evolução
1	5 anos
2	1 mês
3	1 mês
4	5 anos
5	1 mês
6	5 anos
7	4 anos e 8 meses
8	4 anos e 7 meses
9	2 meses
10	1 mês
11	2 meses
12	4 anos

Observação = n.º do doente

4 RESULTADOS

Os resultados observados estão relacionados conforme a proposição do trabalho :

4.1 Exame clínico

Ao exame clínico, palpamos o nervo cubital espessado em apenas 3 doentes.

Em 1 doente (n.º 4) o espessamento era bilateral, enquanto que nos outros dois (n.ºs 5 e 9) unilateral e coincidentemente do lado direito. Tabela 5.

TABELA 5

Espessamento do nervo cubital ao exame clínico

Observação	Lado D	Lado E
4	espessado	espessado
5	espessado	aparentemente normal
9	espessado	aparentemente normal

Observação = n.º do doente

4.2 Exame a céu aberto

Uma vez realizada a dissecação até o plano neural, visualizamos e palpamos o nervo, que se encontrava espessado em 7 doentes; aparentemente espessado em 2 doentes; aparentemente normal em 3 doentes. Tabela 6.

4.3 Exame histopatológico do epineuro

As descrições individuais dos exames histopatológicos constam da Tabela 7:

- a) Quanto ao espessamento epineural: o exame histopatológico demonstrou epineuro considerado normal quanto à sua espessura em 3 doentes, pouco espessado também em 3 doentes e espessado em 6 doentes. Tabela 8. Figuras 1, 2 e 3.
- b) Quanto ao infiltrado inflamatório: nos cortes examinados houve ausência de infiltrado inflamatório em 4 doentes e discreto ou moderado do tipo linfomononuclear e perivascular em 6 doentes. Tabela 9. Figura 4.
- c) Quanto às alterações vasculares: não foram encontradas alterações vasculares dignas de nota.

- d) Quanto à presença de filetes nervosos: só pôde ser observada em um único doente (n.º 12) . Figura 5.
- e) Quanto à presença de granulomas: só puderam ser observadas, no doente n.º 9, algumas células epitelióides, e tendência à formação de granuloma.
- f) Quanto às colorações : o tricrômico de Masson confirmou a presença de colágeno.
- g) Quanto à presença de BAAR : dentre os cortes examinados só foram encontrados raros BAAR ao Ziehl-Neelsen e Ziehl-Wade no caso 12.

4.4 Exame clínico após 1 mês

Todos apresentaram uma boa cicatrização no local da incisão e ausência de dor ou formigamento no trajeto do cubital. A sensibilidade térmica, dolorosa e tátil não se alterou, bem como

não houve alterações motoras nem tróficas.

4.5 Exame clínico após 4 a 5 anos

Seis doentes (1, 4, 5, 7, 8 e 12) puderam ser examinados 4 a 5 anos após a biopsia. Três destes doentes (6, 8 e 12) abandonaram o tratamento por longo período : o doente n.º 6 evoluiu para BT ; o doente n.º 8 aparentemente não apresentou alteração significativa do quadro clínico ; o doente n.º 12 passou a apresentar baciloscopia positiva no lóbulo auricular. O doente n.º 1 apresentou melhora clínica aparente, com reponta do pelo na área acometida ; o doente n.º 4 apresentou cura do mal perfurante plantar, retorno da sensibilidade na perna direita, anestesia termo-dolorosa superficial na região plantar direita e face lateral externa do pé direito, bem como do dorso do pé esquerdo ; o doente n.º 7 apresentou comprometimento motor e trófico nos membros superiores, mais intenso à direita.



FIGURA 1 — Epineuro de espessura normal. Baixa celularidade e tecido conjuntivo frouxo. Coloração: hematoxilina-eosina. Aumento aproximado dt. 770 X. Doente n.º 1.



FIGURA 2 — Epineuro espessado. Discreto infiltrado mononuclear em torno de pequenos vasos. Coloração: hematoxilina-eosina. Aumento aproximado de 700 X. Doente n.º 4.

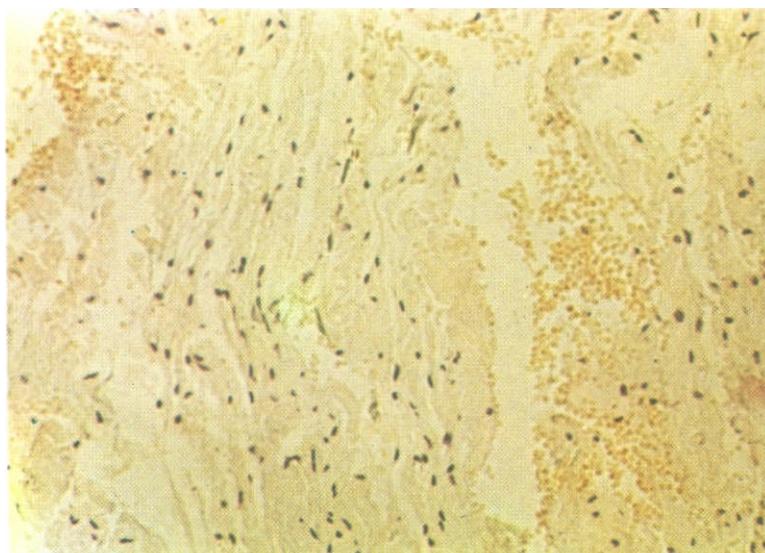


FIGURA 3 — Epineuro espessado formado por várias camadas de fibroblastos e colágeno. Coloração: hematoxilina-eosina. Aumento aproximado de 1960 X. Doente n.º 4.

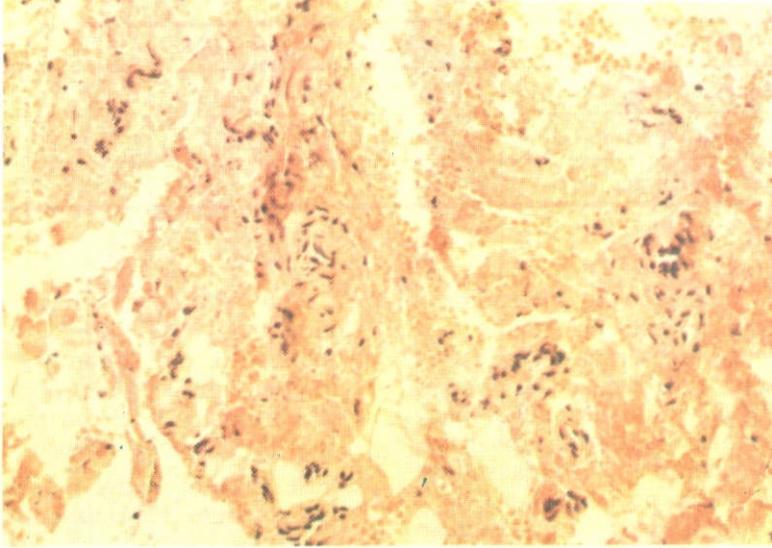


FIGURA 4 — Epineuro pouco espessado formado por tecido conjuntivo denso. Discreto infiltrado mononuclear perivascular. Coloração: hematoxilina-eosina. Aumento aproximado de 1960 X. Doente n.º 2

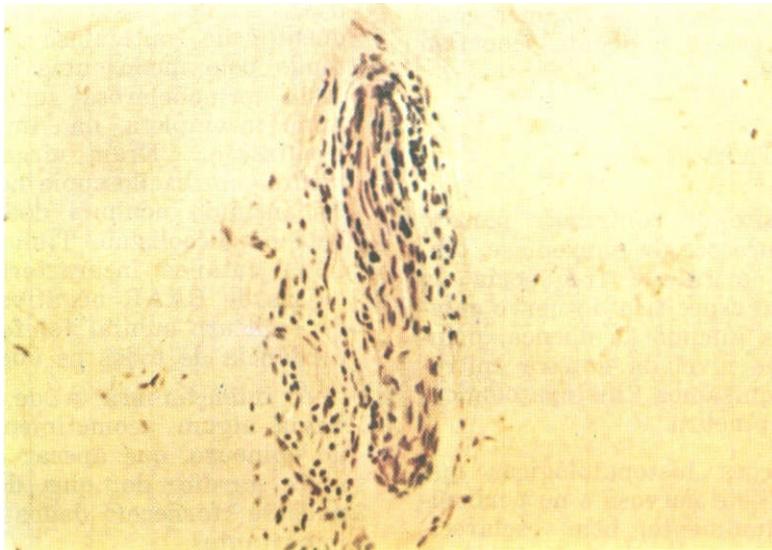


FIGURA 5 — Epineuro de espessura normal. Filete nervoso com infiltrado mononuclear no perineuro, situado em pleno epineuro. Coloração: hexatoxilina-eosina. Aumento aproximado de 1960 X. Doente n.º 2.

TABELA 6

Dados numéricos em relação ao espessamento do nervo cubital ao exame a céu aberto

Espessamento	Observações	N.º de doentes
Cubital muito espessado	3-4-5-7-8-9-10	7
Cubital aparentemente espessado	2-6	2
Cubital aparentemente normal	1-11-12	3

Observações = n.ºs dos doentes

Em relação à reação de Mitsuda: o doente n.º 1 permaneceu Mitsuda negativo; o doente n.º 4 passou a apresentar Mitsuda positivo (++) após 3 séries de BCG; o doente n.º 6 passou a apresentar Mitsuda positivo (+/+); o doente n.º 7 passou a apresentar Mitsuda positivo (+++); o doente n.º 8 passou a apresentar Mitsuda positivo (+++).

Não foi realizado novo Mitsuda no doente n.º 12, pois este apresentou baciloscopia positiva (BAAR + granuloso).

Os dados clínicos e os exames complementares destes 6 doentes constam da Tabela 10.

5 COMENTÁRIOS

No propósito de contribuir para o diagnóstico precoce da hanseníase, tendo em vista a grande frequência do acometimento específico do nervo cubital nas fases iniciais da doença, principalmente ao nível da goteira epitrocleana, pesquisamos histopatologicamente seu epineuro.

As alterações histopatológicas que ocorrem no filete nervoso e no perineuro estão, atualmente, bem esclarecidas^{11, 15, 19, 21, 25, 26, 27, 29, 38, 39, 42, 43, 44, 51}, com a demonstração de BAAR nas fases iniciais da doença, em alguns casos^{2, 11, 14, 25, 33, 43}.

Alguns autores citam alterações do epineuro^{4, 13, 18, 25, 31, 38, 41, 42}, mostrando que seu acometimento é posterior ao do perineuro^{34, 44, 50}, através do estudo em autópsias^{28, 41}, ou mesmo em biopsias de troncos nervosos^{8, 27, 52}.

Sendo o epineuro o tecido conjuntivo que envolve frouxamente os funículos nervosos, sua biopsia, feita com critério, não lesa o nervo, além de facilmente exequível ao nível da goteira epitrocleana, onde se encontra, geralmente, mais espessado^{48, 47}.

A seleção dos doze doentes foi cuidadosa. Todos eram comprovadamente doentes de hanseníase indiferenciada, tendo pelo menos uma área de anestesia termodolorosa superficial histamino incompleta, não importando sua localização. Eram virgens de tratamento com baciloscopia negativa. Não foi incluído nenhum doente com diabetes ou alcoolismo. Tinham histopatologia cutânea incaracterística e pesquisas de BAAR negativas. A biopsia do epineuro cubital foi feita com concordância de todos os doentes.

A intenção era a de verificar se havia algum acometimento específico do epineuro, que apesar de poder ser mais tardio do que do perineuro, pudesse fornecer dados diagnósticos importantes.

Somente em dois doentes as biopsias de epineuro puderam ser úteis nesse sentido.

TABELA 7

Descrição histopatológica do epineuro

Observação	Número da lâmina	H.E. e tricrômico de Masson	Z.N. e Z.W.	Espessamento epineural
1	74802	Cortes formados por uma fina faixa de tecido conjuntivo, mostran- do discretíssima reação inflamatória linfomononuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro aparentemente normal. Fig. 1
2	75067	Cortes formados por algumas camadas de tecido conjuntivo e fibro- blastos. Discreta reação inflamatória linfomononuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro pouco espe- sado. Fig. 4
3	75035	Cortes formados por várias camadas de tecido conjuntivo e fibro- blastos. Discreta reação inflamatória linfomononuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro espessado.
4	75087 75088	Cortes formados por várias camadas de tecido conjuntivo e fibro- blastos. Reação inflamatória discreta linfomononuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro espessado. Figs. 2 e 3
5	75328	Cortes formados por algumas camadas de tecido conjuntivo com poucos fibroblastos. Ausência de reação inflamatória.	BAAR negativos	Epineuro pouco espe- sado.
6	75358	Cortes formados por algumas camadas de tecido conjuntivo com poucos fibroblastos. Discretíssima reação inflamatória linfomonono- nuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro pouco espe- sado.
7	75572	Cortes formados por várias camadas de tecido conjuntivo com alguns fibroblastos. Reação inflamatória discreta, linfomononuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro espessado.
8	75783	Cortes formados por várias camadas de tecidos conjuntivo com poucos fibroblastos. Reação inflamatória moderada, linfomonono- nuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro espessado.
9	75907	Cortes formados por várias camadas de tecido conjuntivo com poucos fibroblastos. Reação inflamatória moderada perivascular, com células epitelióides tendendo à formação de granuloma.	BAAR negativos	Epineuro espessado.
10	75991	Cortes formados por várias camadas de tecido conjuntivo com alguns fibroblastos. Ausência de infiltrado inflamatório.	BAAR negativos	Epineuro espessado.
11	76128	Cortes formados por uma fina faixa de tecido conjuntivo, mostran- do discretíssima reação inflamatória linfomononuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro aparentemente normal.
12	76220	Cortes formados por uma fina faixa de tecido conjuntivo, mostran- do discretíssima reação inflamatória linfomononuclear perivascular. Presença de filete nervoso.	BAAR positivos raríssimos em filete nervoso	Epineuro aparentemente normal. Fig. 5

H.E. = hematoxilina e eosina; Z.N. = Ziehl-Neelsen; Z.W. = Ziehl-Wade; BAAR = bacilos álcool-ácido-resistentes; Observação = n.º do doente.

TABELA 8

Dados numéricos em relação ao espessamento histopatológico do epineuro

Espessamento	Observações	Número de doentes
Epineuro não espessado	1 — 11 — 12	3
Epineuro pouco espessado	2 — 5 — 6	3
Epineuro espessado	3 — 4 — 7 — 8 — 9 — 10	6

Observações = Número dos doentes

TABELA 9

Dados numéricos quanto à intensidade da reação inflamatória

Intensidade da reação	Observações	Número de doentes
Ausente	5 — 10	2
Discretíssima	1 — 6 — 11 — 12	4
Discreta ou moderada	2 — 3 — 4 — 7 — 8 — 9	6

Apenas um doente (n.º12) não apresentava lesões cutâneas aparentes. Dez doentes apresentaram, inicialmente, reações de Mitsuda negativas, enquanto que em dois doentes (n.ºs 9 e 11) as reações de Mitsuda foram clinicamente positivas fracas (+). Estes dois doentes foram submetidos a biopsia do nódulo observado, constatando-se histopatologicamente a presença de granulomas do tipo tuberculóide e de raros BAAR.

Enquanto que nos doentes n.ºs 4, 5 e 9 os nervos cubitais se encontravam espessados à palpação, na exploração cirúrgica o espessamento neural foi observado em outros doentes (n.ºs 3, 7, 8 e 10), e em 2 doentes (n.ºs 2 e 6) o nervo era discretamente espessado. Somente em 3 doentes (n.ºs 1, 11 e 12) a espessura do nervo a céu aberto era aparentemente normal.

A espessura macroscópica do epineuro não pôde ser constatada, uma vez que excisamos apenas uma pequenina camada longitudinal do mesmo,

com o máximo cuidado para não atingir os funículos.

O epineuro biopsiado foi então histopatologicamente estudado, em cortes seriados, e nas seguintes colorações: hematoxilina-eosina, tricrômico de Masson, Ziehl-Neelsen e Ziehl-Wade. Infelizmente, não nos foi possível usar a técnica de coloração pelo Picrossirius e microscópio de polarização⁴³, pois os blocos foram esgotados nos cortes acima referidos.

Dentre as alterações histopatológicas já descritas por outros autores^{4, 17, 23, 35, 50, 58}, pudemos constatar espessamento epineural a custa do aumento de colágeno e presença de fibroblastos em 9 doentes (em 3 destes o aumento foi discreto); infiltrado inflamatório linfomonocitário perivascular em 10 doentes; estruturas específicas em 2 doentes: no doente n.º 9 tendência à formação de granuloma tuberculóide com células epitelióides e, no doente n.º 12, a presença de BAAR em filete nervoso. Não observamos alterações vasculares^{4,41} nem hialinização eosinofílica do epineuro⁴.

TABELA 10 — Evolução, dados clínicos e exames complementares dos casos 1, 4, 6, 7, 8 e 12

Observação	Evolução de Mitsuda	Exame dermatoneurológico	Histamino-reação	Baciloscopia	Exame histopatológico
1	Comparecendo ao Centro de Saúde e tomando medicação regularmente. Fez 3 reações de Mitsuda, todas negativas. Atualmente tomando BCG. Mitsuda em 5/82 = negativo.	Reponta de pelos na região posterior da perna E, havendo discreta hipostesia termodolorosa superficial. Boa cicatrização no local da incisão do braço D. Sensibilidade preservada ao longo do cubital D.	Incompleta na região posterior da perna E.	BAAR negativos	Não realizado.
2	Comparecendo ao Centro de Saúde e tomando medicação regularmente. Fez 3 reações de Mitsuda: uma em 1978 — +/++, tomou a seguir 3 séries de BCG. Mitsuda em setembro de 1979 +++ e em fevereiro de 1982 ++.	Cicatrização do M.P.P. Anestesia termo dolorosa superficial da face lateral externa e região plantar do pé D, e dorso do pé E. Nn. ciático-poplíteo-externo D e tibial D espessados. Boa cicatrização no local da incisão no braço E, com sensibilidade preservada ao longo do cubital E.	Completa na face lateral externa da perna D e incompleta na face lateral externa do pé D.	BAAR negativos	Não realizado.
6	Abandonou o tratamento em 1979. Em dezembro de 1981 compareceu para exame, tendo evoluído para o grupo BT. Mitsuda nesta data +/+++. Desde então vem tomando medicação regularmente. Em 5/82 cicatriz de Mitsuda.	Em dezembro de 81 apresentava lesões eritematosas infiltradas, anestésicas na face e MMSS e lesões eritemato-acastanhadas com centro claro, linfócitos internos nítidos e externos imprecisos, anestésicas no tronco e MMIII. Espessamento do Nn ciático-poplíteo-externo. Em maio/82, sem lesões dermatológicas aparentes. Com anestesia do dorso do pé E. Na face cubital D, sensibilidade preservada. Cubitais discretamente espessados.	Não realizada.	BAAR negativos	Em dezembro 81: Na derme granulomas de estrutura tuberculóide ao lado de células vacuolizadas. BAAR-neg. O quadro pode corresponder à Hanseníase dimorfa predominantemente tuberculóide.

7	<p>Comparecendo ao Centro de Saúde e tomando medicação regularmente. Refere ter tido quadros reacionais e ter tomado corticóide. Mitsuda em 5/82 ++++.</p>	<p>Máculas eritemato-hipocrômicas nos antebraços com anestesia termololorosa superficial. Amiotrofia tenar e hipotenar, mais à D, com retração do dedo mínimo D. Cubitais espessados, mais à D, sendo este doloroso à palpação. Perda da força muscular à D. Na região da biópsia não tem anestesia, bem como no dedo mínimo E.</p>	<p>Incompleta nas máculas</p>	<p>BAAR negativos</p>	<p>Em maio 1982: Na derme, infiltrado inflamatório crônico de grau evidente, permeado por edema de grau médio perivascular e perineural, sem caráter histopatológico de especificidade. BAAR neg.</p>
8	<p>Abandonou o tratamento em 1978. Mitsuda em 5/82 ++++.</p>	<p>Área de alopecia na região maleolar E, com anestesia termololorosa superficial. Boa cicatrização na região biopsiada, sensibilidade preservada ao longo do cubital E.</p>	<p>Incompleta na área.</p>	<p>Não realizado.</p>	
12	<p>Tratou durante 16 meses e abandonou o tratamento.</p>	<p>Com anestesia termololorosa superficial em toda face cubital do braço e antebraço e bem como no dorso de ambos os pés.</p>	<p>Incompleta ao longo do cubital E.</p>	<p>BAAR positivos (+) granulosos</p>	<p>Não realizado.</p>

Estes resultados são aparentemente decepcionantes. O quadro histopatológico mais freqüente foi o de espessamento do epineuro, a custa de colágeno e de fibroblastos, que, isoladamente, nada significaria, pois poderia ser apenas uma resposta do epineuro a um quadro inflamatório circunjacente, inclusive a microtraumas repetidos.

Os doze doentes foram então convocados para o estudo de sua evolução clínica, sendo que apenas seis doentes foram reexaminados após 4 a 5 anos.

Comparando as reações de Mitsuda, repetidas após este prazo, com as biopsias de epineuro iniciais, observa-se que os dois doentes (n.ºs 1 e 12) que permaneceram Mitsuda negativos, não tinham espessamento epineural digno de nota; o doente (n.º 6), que passou a apresentar reação de Mitsuda positiva fraca (+/++), tinha discreto espessamento do epineuro; os três doentes restantes (n.ºs 4, 7 e 8), que passaram a apresentar reações de Mitsuda francas (++ e +++) tinham espessamento epineural inicial.

Não obstante a espessura do epineuro variar ao longo do nervo, de nervo para nervo e de indivíduo para indivíduo^{48, 47}, esta relação entre o espessamento epineural e a viragem do Mitsuda pode abrir uma nova perspectiva de estudo em relação ao prognóstico da doença.

Permanece, deste modo, a questão: o espessamento precoce do epineuro cubital seria um indicador da capacidade imunológica do doente?

Comentário especial merece a verificação de epineuro espessado nos doentes n.ºs 2, 3, 4, 7, 8 e 10, sem nenhuma referência a lesões dermatológicas e neurológicas clinicamente evidentes nos membros superiores. Neste mesmo teor, já, num sentido evolutivo, foi verificado que o doente

n.º 7 desenvolveu, posteriormente, lesões clinicamente evidentes de hanseníase nos membros superiores. A reflexão sobre esses doentes e também sobre o doente n.º12, antes referido, onde inexistiam lesões cutâneas aparentes, pode conduzir o pensamento à seguinte cogitação: o epineuro, nos casos observados, poderia estar já acometido, antes da existência de lesões clinicamente evidentes.

Em nenhum desses seis doentes houve qualquer manifestação seqüelar que testemunhasse a nocividade da epineurectomia realizada, descortinando um método de possibilidades fecundas no diagnóstico precoce da hanseníase, sobretudo se explorado nos seus múltiplos ângulos.

Os outros seis doentes não foram reexaminados após 4 a 5 anos, pela impossibilidade de localizá-los. Porém, durante o período em que foram examinados, não foram observadas alterações sensitivo-motoras seqüelares à epineurectomia.

6 CONCLUSÕES

- 6.1 Nos doze doentes referidos nesta contribuição ao estudo histopatológico do epineuro cubital, as biopsias realizadas mostraram-se de técnica relativamente simples e, o que é muito importante, não lesivas ao nervo, sem qualquer seqüela.
- 6.2 A biopsia do epineuro cubital nos doentes n.ºs 9 e 12 pode ser considerada como decisiva no diagnóstico precoce laboratorial da hanseníase nesses casos.
- 6.3 Nos três doentes (n.ºs 5, 6 e 9) que apresentaram lesões iniciais nos membros superiores, o epineuro revelou-se espessado ao histopatológico. O nervo cubital

se apresentou clinicamente espessado nos doentes n.ºs 5 e 9, enquanto ao exame a céu aberto o nervo cubital do doente n.º 6 também apresentou espessamento.

- 6.4 Nos doentes n.ºs 2, 3, 4, 7, 8 e 10, que não apresentaram, clinicamente, lesões nos membros superiores, foi constatado, histopatologicamente, espessamento epineural, que poderia contribuir para o diagnóstico precoce da hanseníase. O nervo cubital se apresentou clinicamente espessado no doente n.º 4 e ao exame a céu aberto todos estes doentes apresentaram espessamento cubital.
- 6.5 Em apenas três doentes (n.ºs 1, 11 e 12) o epineuro não se revelou histopatologicamente espessado, sendo que os doentes n.ºs 1 e 11 não apresentaram lesões iniciais nos membros superiores. Nestes três doentes o nervo cubital não se encontrou clinicamente espessado, nem ao exame a céu aberto.
- 6.6 O quadro histopatológico mais freqüentemente encontrado foi o espessamento à custa do aumento do colágeno e de fibroblastos.
- 6.7 No estudo do espessamento precoce do epineuro cubital observou-se ocorrência de espessamento epineural nos doentes em que houve viragem de Mitsuda (n.ºs 2, 6, 7 e 8). Nos doentes n.ºs 1 e 12, cujos epineuros se apresentaram com espessura aparentemente normal, o Mitsuda permaneceu negativo.
- 6.8 O estudo do espessamento precoce do epineuro pode contribuir para a diagnose precoce. Há possibilidade de que alterações de epineuro estejam relacionadas à forma clínica de hanseníase. Maior número de observações, incluindo necessariamente grupo controle, permitirá situar o valor do exame histopatológico do epineuro na diagnose precoce. Este estudo sugere possível relacionamento entre alterações do epineuro e forma clínica da hanseníase, na sua evolução.

ABSTRACT — Twelve hanseniasis patients, undifferentiated group, with negative bacilloscopy and having undergone no prior treatment, were submitted to a biopsy of the cubital epineurium for histopathological study. All subjects were clinically observed after one month, and six of them were examined 4 to 5 years afterwards. Histopathology of the epineurium presented acid-fast bacilli in one patient and tuberculoid granuloma formation tendency in another. Epineural thickening was observed in nine patients and perivascular lymphomonocuclear inflammatory infiltration in six. The clinical examination after 1 month in the 12 patients as well as after 4 to 5 years in 6 of them, demonstrated innocuousness of the performed biopsy. Four to five years after the initial observation, the clinical examination showed that two patients who remained Mitsuda negative did not present histopathologically thickened epineurium at the beginning, while in four patients who then presented positive Mitsuda, the initial histopathological examination showed epineural thickening. Among the nine patients having a histopathologically thickened epineurium, six did not present initial lesions in the upper limbs. Therefore, the study of the cubital epineurium early thickening deserves special mention, and should be performed in a larger number of patients, as well as in control groups, since the follow-up of four among six patients showed epineural thickening and reversal of the Mitsuda reactions to positivity.

Key words: Hanseniasis. Epineurium. Pathology.

REFERENCIAS

- 1 ALMEIDA NETO, E. Ensino da hansenologia. Editorial. Hansen. Int., 6 (2) :101-102, 1981.
- 2 ALMEIDA NETO, E.; DIAS JORGE, M.; LOBO, O.P.; MIGDAL, S. Diagnóstico precoce da hanseníase de Virchow (lepra lepromatosa), pela exploração clínica e exame histopatológico de nervos superficiais cutâneos. Bol. Serv. Nac. Lepra, 29(1/2):29-33, 1970.
- 3 ANTIA, N.H.; PANDYA, S.S.; DASTUR, D.K. Nerves in the arm in leprosy. I. Clinical electrodiagnostic and operative aspects. Int. J. Lepr., 38 (1) : 12-29, 1970.
- 4 ANTOLA, M.C.; ORTIZ, M.C.; VAQUERO, N.; JAURRIETA, C.; ALCON, R.D.; TORCHINSKY, O.M. Las neuropatias hansenianas. Temas Lepr., 21(63/64):1-123, 1978.
- 6 ARAICO SALAZAR, J. Síndrome neurológico en la lepra. México, 1963, 134p. (Tese — Facultad Nacional de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de Mexico)
- 6 AZULAY, R.D. Manifestações iniciais e formas clínicas da lepra: sua importância epidemiológica. In: CONFERÊNCIA PANAMERICANA DE LEPRO, 2., Rio de Janeiro, 1946. Actas., v.1, p.110-117.
- 7 BASOMBRIO, G. & BOSQ, F.J.P. Lepra lepromatosa de comienzo oligoneurítico puro. Leprologia, 4(3):31, 1959.
- 8 BRANCO RIBEIRO, E. Achado cirúrgico em um caso de lepra nervosa considerado extinto. Rev. Bras. Leprol., 6 (n. esp.) :175-176, 1938.
- 9 BRESANI SILVA, F. El síndrome neural leproso: ensayo de sistematización. Lima, Rev. Peruan de Salud Pública, 1958. 470p.
- 10 BROTTTO, W. Aspectos neurológicos da lepra. Rev. Bras. Leprol., 82(2): 135-144, 1954.
- 11 CALLAWAY, J.C.; FITE, G.L.; RIORDAN, D.C. Ulnar and median neuritis due to leprosy. Report of one hundred cases treated surgically. Int. J. Lepr., 32(3):285-291, 1964.
- 12 CHATTERJI, S.N. Thickened nerves in leprosy in relation to skin lesions. mat. J. Lepr., 1(3) :283-292, 1933.
- 13 CHATTERJI, S.N. Thickening of the ulnar nerve in leprosy and its treatment. Lepr. India, 23(1):74-82, 1951.
- 14 COHEN, S. Análise dos resultados de 5051 exames histopatológicos em suspeitos de hanseníase no período de 1975 a 1980 efetuados na Seção de Anatomia Patológica do Instituto de Saúde do Estado de São Paulo. São Paulo, 1981. 50p. (Tese — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
- 15 DASTUR, D.K. The role of the perineurium as revealed in leprosy neuritis. In: ALL INDIA LEPROSY WORKERS CONFERENCE, 14. / CONFERENCE OF THE INDIAN ASSOCIATION OF LEPROLOGISTS, 10., Baroda, 1976 apud Lepr. India, 48(suppl. 4) :500-503, 1976.
- 16 DASTUR, D.K.; PANDYA, S.S.; AN-TIA, N.H. Nerves in the arm in leprosy. II. Pathology, pathogenesis and clinical correlations. Int. J. Lepr., 38(1):30-48, 1970.
- 17 DEHIO, K. On the lepra anaesthetica and the pathogenetical relation of its disease: appearances. Lepr. India, 24 (2) :78-83, 1952.
- 18 DISCAMPS, G. & CARAYON, A. Les lésions nerveuses dans la lèpre en fonction de la topographie et du calibre des nerfs: étude histopathologique. Med. Trop., 37(4):473-478, 1977.
- 19 FITE, G.L. The pathology and pathogenesis of leprosy. Ann. N. Y. Acad. Sci., 54 (1) :28-33, 1951.
- 20 GOMEZ ORBANEJA, J. & GARCIA PEREZ, A. Lepra. Madrid, Montalvo, 1953. 387p.
- 21 GRIECO, V. Aspectos histológicos das nevrites na lepra. Rev. Bras. Leprol., 4(3) :271-305, 1936.
- 22 HANSEN, G.A. & LOOFT, C. Leprosy: in its clinical and pathological aspects. Bristol, John Wright, 1895. 159p.
- 23 HARKIN, J.C. Localization of the cellular site of collagen synthesis in peripheral nerves by electron microscopic autoradiography using H3-Proline. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEUROPATHOLOGY, 5., Zu-

- rich, 1965. Proceedings. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1966. p.861-863. (International Congress Series, 100)
- 24 HAYASHI, F. Mitsuda's skin reaction in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 1(1) :31-38, 1933.
- 25 IYER, C.G.S. Predilection of *M. leprae* for nerves. Neuro-histopathologic observations. *Mt. J. Lepr.* 5,9(2/3) : 634-645, 1965.
- 26 JEANSELME, E. Etude anatomo-clinique. H. Caracteres histologiques et bactériologiques de la névrite hansenienne. In: *La lépre*. Paris, Doin, 1934, p.373-381.
- 27 JOB, C.K. Mycobacterium leprae in nerve lesions in lepromatous leprosy: an electron microscopic study. *Arch. Path.*, 89 (3) :195-207, 1970.
- 28 JOB, C.K. & DESIKAN, K.V. Pathologic changes and their distribution in peripheral nerves in lepromatous leprosy. *Int. J. Lepr.*, 86(3) :257-270, 1968.
- 29 JULIAO, O.F. Contribuição para o estudo do diagnóstico clínico da lepra nervosa. São Paulo, 1945. 203p. (Tese — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
- 30 JULIAO, O.F. As manifestações neurológicas da lepra. *Rev. Med.*, 47(2) : 63-71, 1963.
- 31 JUNQUEIRA, L.C.U.; MONTES, G.S.; ALMEIDA NETO, E.; BARROS, C.; TEDESCO-MARCHESE, A.J. The collagen of permanently damaged nerves in human leprosy. *Int. J. Lepr.*, 48(3) :291-297, 1980.
- 32 KEAN, B.H. & CHILDRESS, M.E. A summary of 103 autopsies on leprosy patients on the isthmus of Panama. *Int. J. Lepr.*, 10(1) :51-58, 1942.
- 33 KHANOLKAR, V.R. Studies in the histology of early lesions in leprosy. New Delhi, Indian Council of Medical Research, 1951. 18p. (Special Report Series, 19).
- 34 KLINGMILLER, V. Periphäre Nerven. In: JADASSOHN, J. *Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten*. Berlin, 1930. v.10, pt.2, p.452-455.
- 35 LANGUILLON, J. & CARAYON, A. La névrite lépreuse. In: *Précis de léprologie: clinique et thérapeutique de la lepre en Afrique Noire*. Paris, Masson, 1969. p.93-101.
- 36 MANZI, R.O.; ROZENWURCEL, H.J.; MAU, L.L.; BAUDINO, R.A.; MARZETTI, A.A. Patologia y clinica de las alteraciones del nervio cubital en la enfermedad de Hansen. *Leprolgia*, 18(2):116-122, 1973.
- 37 MARIANO, J. Considerações sobre os aspectos clínicos e localização da nevríte leprosa. *Arq. Mineir. Leprol.*, 13(2) :136-139, 1953.
- 38 MITSUDA, K. & OGAWA, M. A study of one hundred and fifty autopsies on cases of leprosy. *Int. J. Lepr.*, 5(1):53-60, 1937.
- 39 MONRAD-KROHN, G.H. The neurological aspect of leprosy ("Spedalskhed"). Christiania, Jacob Dybwad, 1923. 78p.
- 40 MUIR, E. Aspectos clínicos e histológicos das lesões dos nervos. In: *Lepra: diagnóstico, tratamento e profilaxia*; trad. Hamilton Palermo. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra, 1947, cap. 7, p.32-37.
- 41 PARDO CASTELL6, V. & PIREYRO, R. Los cambios anatomo-patológicos de los nervios en la lepra lepromatosa. In: *CONGRESO INTERNACIONAL DE LA LEPROSA*, 5., Habana, 1948. Memoria, Cuba, Cénit, 1949 p.541-544.
- 42 PEARSON, J.M.H. & WEDDELL, A.G. M. Perineural changes in untreated leprosy. *Lepr. Rev.*, 46(1) :51-67, 1975.
- 43 SABRAZES, M. Diagnostic de la lepre nerveuse pure au début de son evolution par l'examen bactérioscopique d'un filet nerveux sensitif excise' au niveau d'une zone analgésique: rôle des moustiques dans l'inoculation de la lepre. *J. Physiol. Pathol. Gen.*, 2: 985-992, 1900.
- 44 SILVEIRA, L.M. Neurites leproticas. In: *CONFERÊNCIA PANAMERICANA DE LEPROSA*, 2., Rio de Janeiro, 1946. v.2, p.203-210.
- 45 SOUZA CAMPOS, N. & BECHELL1, L.M. Sintomatologia nervosa da lepra. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra, 1946. 193p.
- 46 SUNDERLAND, S. The connective tissues of peripheral nerves. *Brain*, 88: 841-854, 1965.
- 47 SUNDERLAND, S. The internal anatomy of nerve trunks in relation to the

- neural lesions of leprosy. *Brain*, 96 (4) :865-888, 1973.
- 48 TEDESCO-MARCHESE, A.J. Contribuição ao estudo do tratamento cirúrgico das neurites hansenianas. São Paulo, 1980. 71p. (Tese — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
- 49 THOMAS, P.K. & OLSSON, Y. Microscopic anatomy and function of the connective tissue components of the peripheral nerve. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; LAMBERT, E.H., eds. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia, Saunders, 1975. v.1, cap. 9, p.168-189.
- 50 TOLOSA, A. Nevrites leprosas. *Bol. Soc. Med. Cir. S. Paulo*, 1:161-181, 1930.
- 51 TORSSUJEW, N.A. Morphologic changes of the cutaneous nerves in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 8(4):467-480, 1940.
- 52 WEDDELL, A.G.M.; PEARSON, J.M.H.; MORRIS, J.H. Mechanisms of nerve damage in tuberculoid and lepromatous leprosy. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 10., Bergen, 1973. Transactions apud *Int. J. Lepr.*, 41(4):630, 1973.
- 53 WEDDELL, G.; PALMER, E.; REES, R.J.W.; JAMISON, D.G. Experimental observations related to the histopathology of leprosy. In: WOLSTENHOLME, G.E.W. & O'CONNOR, M., eds. *Pathogenesis of leprosy*. London, Churchill, 1963. 3-30 (Ciba Foundation Study Group, 15).
- 54 WOIT, O. Das Rückenmark, die peripheren Nerven and die Hautflecken bei der Lepra maculoanaesthetica. *Lepra. Bibliotheca Internationalis*, 1(1/2) : 50-62, 1900.