

Patologia da neurite hansênica

O comprometimento dos nervos periféricos é o principal dano da hanseníase. Se imaginássemos a infecção hansênica sem as neurites, os casos tuberculóides se restringiriam a uma dermatose localizada e de cura espontânea, os casos dimorfos a uma dermatose mais generalizada porém com boa resposta ao tratamento, e os casos virchovianos a uma infecção cutânea e sistêmica passível de tratamento a longo prazo, com danos anatômicos e funcionais mais relacionados com o eritema nodoso hansênico e a amiloidose sistêmica secundária.

Nas doenças infecciosas o comprometimento dos nervos periféricos, quando presente, ocorre por ação tóxica à distância ou por mecanismos alérgicos. Os nervos periféricos atravessam incólumes focos inflamatórios específicos e não específicos, e mesmo em "sepsis" avançadas não se instalam lesões infecciosas metastáticas no interior dos fascículos neurais. Esta resistência às infecções por parte dos nervos periféricos se deve a peculiaridades anatômicas. O epinervo é constituído por tecido colágeno denso e o perinervo é uma membrana compacta, sem fendas e com pouca elasticidade. Do ponto de vista histológico o perinervo é formado por camadas superpostas de células onde a união intercelular é firme, sendo todas as células revestidas por membrana basal contínua. A proteção dos nervos periféricos contra a penetração de microorganismos por

via sanguínea está na chama-da barreira hemoneural, anatomicamente representada por vasos terminais com firmes junções entre as células endoteliais e membrana basal contínua (Boddingius, 1982).

Frente às barreiras anatômicas referidas, de que maneira o *M. leprae* penetraria no interior dos nervos periféricos ?

As limitações da patologia experimental na hanseníase impedem uma resposta precisa a esta questão. Alguns autores postulam que os bacilos penetrariam através das terminações nervosas sensitivas cutâneas, embora não seja totalmente descartada a via sanguínea, principalmente nas fases mais tardias das formas multibacilares. Em seus segmentos mais distais e terminais os ramos nervosos cutâneos são desprovidos de perinervo e as fibras são amielínicas, o que facilitaria a penetração bacilar. Para Khanolkhar (1964), em áreas cutâneas sujeitas a constantes traumatismos há lesões destas terminações nervosas e o cone de crescimento de axônios em regeneração pode englobar bacilos aí situados. Estes bacilos seriam transportados pelo fluxo axonal, atingindo de-terminadas localizações dos nervos periféricos propicias à sua sobrevivência e proliferação.

Estas localizações são bem conhecidas e correspondem a segmentos de nervos periféricos que denominaremos como segmentos preferenciais situados superficialmente, em locais de estreitamento do trajeto neural (canais

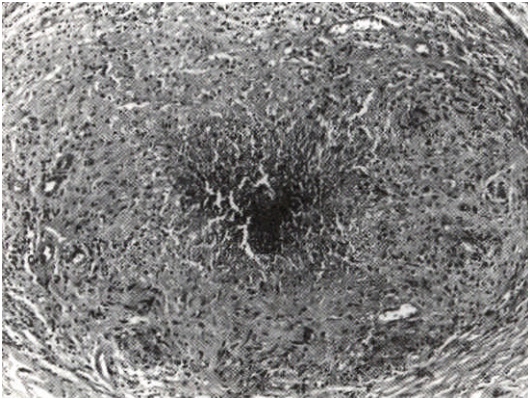


Fig. 7.1 Tronco nervoso periférico. Hanseníase tuberculóide. Fascículo totalmente substituído por reação inflamatória crônica granulomatosa; necrose caseosa em área central. H.E. aumento original: 40 X.

fibro-ósseos) ou sobre articulações, ou seja:

nervo ulnar: logo acima da articulação do cotovelo;

nervo mediano: acima da articulação do punho;

nervo tibial posterior: acima da articulação do tornozelo;

nervo peroneiro: acima da porção cervical da fíbula;

nervo facial: em seu ramo zigomático.

Estes segmentos seriam locais preferenciais para a proliferação do *M.leprae* porque :

1) as localizações superficiais apresentariam temperaturas relativamente mais baixas adequadas à proliferação do *M.leprae*.

2) a superficialidade, proximidade de canais fibro-ósseos e passagem sobre articulações tornam estes segmentos mais sujeitos a traumas, o que pode provocar focos de desmielinização, alterações vasculares com exsudação plasmática e alterações das trocas iônicas endoneurais. Todas estas alterações criariam um local de menor resistência, apro-

priado à proliferação bacilar (Boddingius 1982).

A proliferação bacilar no interior dos axônios provocaria rotura destas estruturas e os bacilos seriam fagocitados pelas células de Schwann, principalmente as ligadas as fibras amielínicas, e pelos macrófagos endoneurais. As células de Schwann podem representar um importante elemento na evolução da hanseníase. Não sendo macrófagos profissionais, não possuem lisossomos, e aí Os bacilos podem se proliferar ou se manter em estado quiescente por muito tempo, livres da reação imune do hospedeiro. Assim estas células representariam um reservatório bacilar responsável pelo desencadeamento de episódios reacionais abruptos, pela resistência medicamentosa e recidivas.

A liberação do *M.leprae* para o interstício, a partir dos axônios ou das células de Schwann, vai estimular a reação inflamatória local, cuja velocidade e intensidade dependem da capacidade imune celular nos indivíduos mais resistentes. Os macrófagos que fagocitam os bacilos apresentam capacidade de processar os antígenos bacilares e expor na membrana celular determinantes antigênicos aos linfócitos timo-dependentes. Estes sofrem transformações, se multiplicam e estimulam maior afluxo, fixação local e capacidade lítica dos macrófagos sobre os bacilos. Estas interações, que permitem controlar a proliferação e disseminação bacilar, se traduzem morfológicamente pelo granuloma tuberculóide constituído por ma cráfagos, linfócitos e células epitelióides. As células epitelióides são dotadas de capacidade secretora e liberam substâncias destrutivas para as estruturas teciduais, onde a reação granulomatosa se processa.

Nos ramos nervosos cutâneos, que apresentam pequeno calibre, perinervo mais

delicado ou mesmo ausente, a reação inflamatória granulomatosa destrói e substitui as estruturas endoneurais, podendo ficar limitada pelo perinervo, ou rompê-lo, e se estender à derme adjacente. A ação lesiva da reação granulomatosa, por vezes, tem como expressão morfológica focos de necrose fibrinóide ou caseosa. Nos segmentos preferenciais dos nervos periféricos a reação granulomatosa apresenta idêntico potencial destrutivo, mantendo-se em geral limitada pelo perinervo, mas em alguns casos, principalmente quando ocorre necrose caseosa, pode romper o perinervo e estender-se ao epinervo adjacente. Acompanhando esta reação inflamatória granulomatosa há

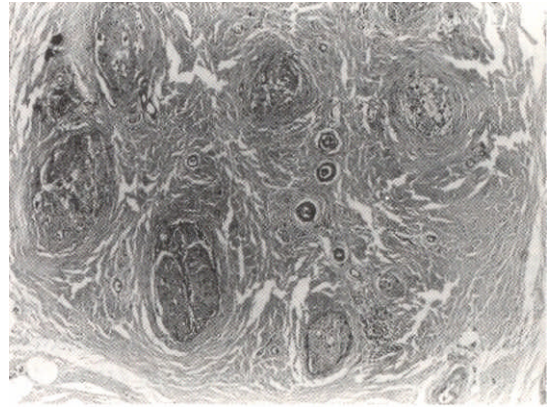


Fig. 7.3. Tronco nervoso periférico. Hanseníase virchoviana. Fascículos com extensa esclerose, infiltrado virchoviano residual; espessamento e esclerose peri e epineural. H.E. Aumento original: 40 X.

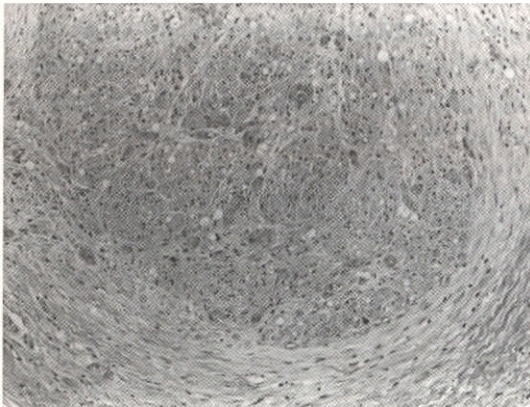


Fig. 7.2 Tronco nervoso periférico. Hanseníase virchoviana Fascículo mostrando infiltrado de macrófagos multivacuolados no endonervo. Aparente preservação da estrutura endoneural; espessamento pré-neural. H.E. Aumento original: 40 X.

espessamento perineural com aumento de camadas celulares, e deposição de colágeno entre estas (Fig. 7.1).

Na hanseníase tuberculóide o comprometimento inflamatório dos troncos nervosos periféricos em geral se mantém restrito a alguns fascículos, restando fascículos íntegros. Provavelmente a relativa rapidez e

efetividade da reação granulomatosa nos ramos nervosos sensitivos cutâneos limita o fluxo centrípeto dos bacilos em direção aos segmentos preferências dos troncos nervosos periféricos. Caracteriza-se, pois, a hanseníase tuberculóide por lesões cutâneo-neurais escassas, bem delimitadas onde, devido ao grau destrutivo da reação granulomatosa, as alterações sensitivas e/ou motoras são intensas.

Nos indivíduos com resistência imunocelular mínima, os macrófagos não conseguem processar os bacilos a ponto de estimularem a ação linfocitária. Deste modo os macrófagos embora fagocitem os bacilos, não conseguem destruí-los e estes proliferam livremente no interior dos fagossomos. A fixação local dos macrófagos é prejudicada e estas células, pela sua natureza migrante, transportam os bacilos para outros locais, disseminando a infecção. Assim no interior dos nervos formam-se agregados extensos de macrófagos sem transformação epitelióide, abarrotados de bacilos e não acompanhados por linfócitos. Estes

conglomerados caracterizam os infiltrados virchowianos, cujos macrófagos tendem a acumular gordura no seu interior e se transformarem nas células multivacuoladas conhecidas como células de Virchow. A incapacidade do macrófago de Virchow de destruir o *M. leprae* se acompanha da capacidade de liberação de substâncias destrutivas bastante discreta, ou mesmo ausente. Os infiltrados virchowianos pois, afora ocuparem espaço e comprimirem progressivamente as estruturas endoneurais, não devem produzir destruição enzimática destas estruturas. As lesões cutâneo-neurais na hanseníase virchowiana, embora múltiplas e generalizadas, apresentam alterações morfológicas e funcionais dos nervos, de desenvolvimento muito mais tardio do que na hanseníase tuberculóide. A longo prazo as bainhas de mielina e os axônios vão sendo substituídos por progressiva deposição de colágeno, a ponto de o nervo se tornar difusamente esclerótico, enquanto o perinervo tende à proliferação das camadas e posterior esclerose (Fig. 7.2 e 7.3). Para justificar a destruição endoneural progressiva, na au-

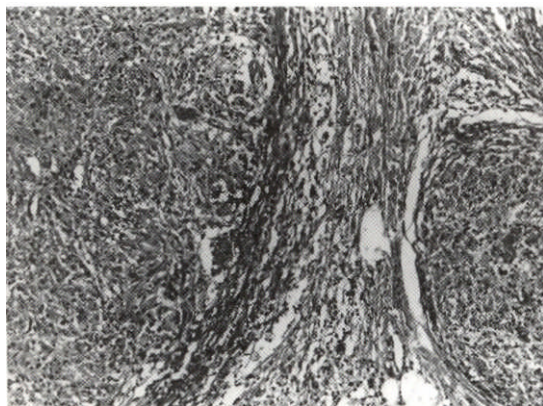


Fig. 7.4. Tronco nervoso periférico. Hanseníase dimorfa. Extensa reação inflamatória granulomatosa substituindo estruturas endoneurais. Infiltração do peri e epinervo por células inflamatórias. H.E. Aumento original: 40 X.

sência de poder agressivo dos infiltrados virchowianos, pensou-se na ação de anticorpos antimielina que, no entanto, não foi demonstrada. Deste modo, a destruição das estruturas endoneurais e sua substituição por colágeno pode decorrer tanto da própria colonização destas estruturas por bacilos, como das alterações vasculares próprias da hanseníase virchowiana, onde bacilos e macrófagos infiltram todas as capas vasculares nas fases ativas da doença, deixando, nas fases inativas, a estrutura vascular desorganizada por alterações cicatriciais.

Quando a resistência ao bacilo é intermediária entre o polo tuberculóide e o polo virchowiano, caracteriza-se a hanseníase dimorfa. Nesta condição o organismo ainda consegue desenvolver reação granulomatosa constituída por macrófagos, células epitelióides e linfócitos, porém não suficientemente eficaz para evitar certo grau de proliferação e disseminação bacilar, levando à formação de múltiplas lesões cutâneo-neurais (Fig. 7.4). No entanto esta reação granulomatosa guarda potencial secretório suficiente para destruir as estruturas onde se instala. Estas duas condições tornam a hanseníase dimorfa a manifestação mais grave da hanseníase, do ponto de vista neurológico.

A hanseníase é uma doença crônica, que se desenvolve com períodos de evolução tórpida, entremeados por períodos de abrupta atividade, que recebem a designação de reações.

No polo tuberculóide e no grupo dimorfo as reações devem se desenvolver como resposta a episódios abruptos de proliferação bacilar, ou a variações abruptas da imunidade celular. Há rápida formação de granulomas com macrófagos, células epitelióides e linfócitos, edema e por vezes alterações necróticas. Estas alterações produzem rápida piora das

lesões neurológicas, que se exterioriza por parestesias, dores e instalação ou agravamento de "déficits" motores e sensitivos.

No polo virchoviano e também no subgrupo dimorfo próximo ao polo virchoviano (BL da classificação de Ridley e Jopling), a resposta a episódios de proliferação bacilar é bem menos intensa e pouco agressiva. Nesta faixa da hanseníase, no entanto, os pacientes apresentam com frequência, e principalmente na vigência de tratamento específico, episódios de reação inflamatória aguda ou sub-aguda, caracterizados nos casos mais leves por exsudação serosa e neutrofílica fugaz, à qual se segue reação predominantemente linfocitária. Nos casos mais intensos há dilatação vascular, exsudação sero-fibrino-neutrofílica intensa, trombozes de pequenos vasos, vasculites e necroses. Este tipo de reação ocorre em todos

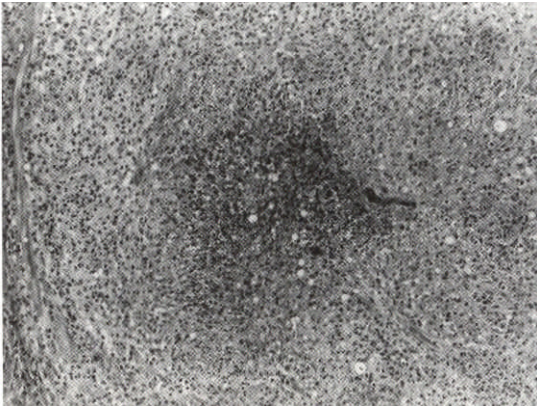


Fig. 7.5. Tronco nervoso periférico. Hanseníase virchoviana e eritema nodoso hansênico. Foco de supuração em fascículo nervoso. H.E. Aumento original: 40 X.

locais onde existam bacilos e/ou infiltrado virchoviano, e provavelmente representa resposta à deposição de complexos imunes no interstício e fixação de complemento. Trata-se pois de uma reação ligada à imunidade humoral.

Esta reação inflamatória, pela intensidade do edema, pelas trombozes, pelas vasculites e principalmente pela ação agressiva do exsudato neutrofílico sobre os tecidos, piora muito as condições endoneurais, levando à destruição das estruturas aí presentes e dentro do processo de reparo à acentuação da esclerose endoneural (Fig. 7.5). Disto resulta rica sintomatologia durante os surtos e piora das condições funcionais. À ação agressiva dos vários tipos de reação inflamatória observados na hanseníase, soma-se, para agravar as lesões dos nervos periféricos, as condições anatômicas peculiares dos nervos, e a localização topográfica dos segmentos onde preferencialmente se instalam bacilos e reação inflamatória. O epinervo e o perinervo constituem obstáculos à expansão do conteúdo endoneural. Por isso qualquer aumento do conteúdo endoneural, principalmente os de instalação abrupta, reflete-se em compressão sobre as estruturas intrafasciculares, isquemia e destruição. Por outro lado, como os segmentos de troncos nervosos preferentemente comprometidos na hanseníase situam-se em áreas de estreitamento do trajeto neural, há uma potencialização do aumento de pressão intraneural por compressão extrínseca, também mais evidente nos episódios reacionais agudos.

BIBLIOGRAFIA

- AMERI, D. Manifestaciones neurológicas de la lepra
Rev. neural. argent., 6(2): 65-76, 1990.
- BODDINGIUS, J. Mechanisms of peripheral nerve damage in leprosy patients through the spectrum.
Quaderni di Cooperazioni Sanitaria, 1: 65-85, 1981.
/Apresentado no European Leprosy Symposium, Genova (Italia), 1981.
- CHAROSKY, C.B. Transtornos neurológicos de la lepra: aspectos troficos. *Rev. neurol. argent.*, 6(2): 55-64. 1990.
- JOB, C.K. Pathology of peripheral nerve lesion in lepromatous leprosy: a light and electron microscopic study. *Int. J. leprosy*, 39: 251-268, 1971.
- JOB, C.K. & DESIKAN, K.V. Patologic changes and their distribution in peripheral nerves in lepromatous leprosy. *Int. J. leprosy*, 36: 257- 170, 1968.
- KHANOLKAR, V.R. Pathology of leprosy. In: COCRANE, R.G., DAVEY, T.F. *Leprosy in theory and practice*. 2a ed. Bristol: John Wright, 1964. p. 125-151.
- MSHANO, R.M.; HARBOC, M. & STONER, G.L. et. al. Immune responses to bovine neural antigens in leprosy patients: absence of antibodies to an isolated myelin protein. *Int. J. Leprosy*, 51(1): 33-40, 1983.
- PEARSON, J.M.H. & ROSS, W.T. Nerve involvement in leprosy-pathology, differential diagnosis and principles of management. *Leprosy Rev.*, 46: 199-212, 1975.
- RIDLEY, D.S. & JOB, C.K. The pathology of leprosy. In: HASTINGS, R.C. *Leprosy*. New York: Churchill Livingstone, 1985. p. 100-130.
- SILVA, S.X. da. Abcesso de nervo periférico. *Arq. bras. neurocir.*. 6(3): 147-155, 1987.
- SILVA, S.X. da. Fisiopatologia da neurite hanseniana. *Arq. bras. neurocir.*. 8(2): 89-99, 1989.
- SKINSNESS, O.K. Immunopathology of leprosy: the century in review. Pathology, pathogenesis and the development of classification. *Int. I. Leprosy.*, 41(3): 337-341, 1973.
- WEDDEL, G. & PALMER, E. The pathogenesis of leprosy, an experimental approach. *Leprosy Rev.*, 34: 57-61, 1963.