

O COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO NA LEPRO*

OSWALDO FREITAS JULIÃO**

ABRAHÃO ROTBERG***

O *Mycobacterium leprae* é um bacilo álcool-ácido-resistente de crescimento e multiplicação muito lentos e toxicidade praticamente nula. Sua ação patogênica se deve à invasão gradual do tecido conjuntivo, pelo qual tem marcada afinidade, e à reação, extremamente variável em tipo, intensidade e extensão, que o organismo opõe àquela invasão. Do conjuntivo da derme, que se presume local habitual de implantação, o germe principia sua lenta marcha invasora, atingindo, logo de início, as estruturas nervosas contíguas, isto é, as terminações e ramúsculos periféricos relacionados ao sistema nervoso cerebrospecial e/ou ao sistema nervoso vegetativo. Destas lesões iniciais, e dependendo de sua eventual distribuição e alcance, surgem as primeiras manifestações clínicas, que podem ser tão discretas quanto a simples diminuição dos reflexos sudoral, pilomotor e vasomotor, e que evoluem para a arreflexia. Outras possíveis lesões iniciais das terminações vegetativas interferem no mecanismo de produção e crescimento dos pêlos e da melanogênese, de que resultam áreas irregulares de hipotricose, alopecia e hipopigmentação. Lesões ulteriores ou concomitantes atingem os órgãos receptores e filetes condutores das sensibilidades térmica, dolorosa e táctil (em geral nessa ordem), e determinam, às vezes após fase de hiperestesia e parestesias, graus variáveis de hipo e anestesia.

A despigmentação determina a "mácula hipocrômica", que se acompanha então de hipoestesia mais ou menos acusada, anidrose, alopecia e arreflexia vasomotora, elementos que geralmente caracterizam a fase inicial da lepra; a congestão moderada de resposta ao estímulo bacteriano poderá transformá-la na "mácula eritêmato-hipocrômica". Contudo, as lesões dos filetes e terminações nervosas podem ocorrer com o mínimo, ou mesmo ausência, de alterações visíveis para o dermatologista.

Do ponto de vista histológico, nota-se, geralmente na fase inicial do processo, infiltrado linfohistiocitário discreto em torno de vasos, glândulas e folículos pilosos; trata-se, pois, de estrutura inflamatória simples, ainda "indeterminada" em relação aos tipos estruturais mais desenvolvidos que a seguir serão observados; nesse infiltrado dificilmente se objetivarão bacilos de Hansen. Tais alterações caracterizam o chamado "*grupo indeterminado*" (v. classificação).

Admitindo-se ausência de processos eficazes de defesa, esses germes, ainda relativamente escassos, continuarão sua marcha invasora pela derme, provocando novas lesões, daquele mesmo tipo "indeterminado" ou inflamatório simples, em terminações e ramúsculos contíguos. As alterações clínicas, subjetivas e objetivas, estender-se-ão, como "mancha de óleo", sobre áreas cada vez mais extensas do tegumento. Por outro lado, precoce ou tardiamente, ainda

* Relatório apresentado na 11, Reunião Internacional de Neurologia Tropical, realizada em Buenos Aires, 29 novembro — 2 dezembro 1961.

** Professor de Neurologia na Faculdade de Medicina de Sorocaba. Docente-Livre de Clínica Neurológica na F.M.U.S.P. (Serviço do Prof. A. Tolosa).

*** O Professor de Clínica Dermatológica na Escola Paulista de Medicina. Docente-Livre de Clínica Dermatológica na F.M.U.S.P.

no período de formação do foco inicial ou em qualquer época subsequente, germe e inflamação poderão desenvolver-se no sentido ascendente, numa ou noutra área, ou em muitas, pelo conjuntivo dos ramúsculos e troncos nervosos (neurite ascendente, de Dehio e Gerlach). Um infiltrado suficientemente desenvolvido no endoneuro ou perineuro dos troncos nervosos, capaz de produzir compressão e conseqüente degeneração de suas fibras, acarretará perturbações nas áreas subordinadas ao nervo e cujo tipo dependerá da natureza das fibras atingidas. Essas perturbações (motoras, tróficas, sensitivas e neurovegetativas) acrescentam-se, dessa forma, àquelas que resultaram da invasão terminal e ramuscular.

Chatterji²⁵, baseado em métodos clínicos, terapêuticos e experimentais, sugere que as anestésias, paralisias e distrofias nem sempre sejam causadas por degeneração das fibras nervosas sensitivas, motoras e simpáticas; tratar-se-ia, muitas vezes, apenas de diminuição do afluxo sangüíneo nos capilares da pele, anexos, nervos e músculos afetados. Isto explicaria a recuperação completa que se observa em alguns casos, antes que se tenha processado realmente a degeneração. A isquemia referida estaria influenciada por temperaturas mais baixas ao nível da pele. Esta consideração quanto à influência da temperatura é retomada por Brand²⁰, cujas observações cirúrgicas e anátomo-patológicas assinalam lesões de todos os nervos a menos de 6 milímetros da superfície cutânea, mais sujeitos, por isso, ao resfriamento exterior; quando os nervos são mais profundos, a lesão se estabelece de preferência nos mais espessos e compactos e mais prejudicados, portanto, pelo processo inflamatório do nervo e especialmente pelo edema. Em ambos os casos (ação do frio ou do edema) o processo seria inicialmente isquêmico, com bloqueio da condução, sem degeneração Walleriana.

É também admitida por muitos autores a possibilidade de veiculação, pela corrente circulatória, de microêmbolos bacilares, com a formação de focos inflamatórios metastáticos nos nervos, de onde o processo poderia descer até os ramúsculos periféricos (Jadassohn, Jeanselme, Grieco). Monrad-Krohn⁸⁷ refere, por outro lado, a eventualidade de desenvolver-se uma neurite ascendente a partir do foco metastático do nervo. Khanolkar⁷² nega a disseminação hemolinfática, assinalando que seus achados confirmam os de Gerlach, Dehio e Voit, que admitem a infecção centripeta das fibras nervosas, conforme já referimos. O mesmo autor^{72, 73} assinalou ainda a presença e progressão de bacilos de Hansen pelas próprias fibras nervosas, o que concorda com os achados de eletromicroscopia de Nishiura e colaboradores⁹⁴, e que indicam poder o *Mycobacterium leprae* ser fagocitado pelo axônio.

Tipo lepromatoso. Persistindo a deficiência de defesa orgânica, talvez ainda mais acentuadamente em razão de fatores não suficientemente esclarecidos, o infiltrado inflamatório simples transforma-se à gradativamente. Os germes, então mais abundantes, são englobados, mas não destruídos, por macrófagos do S.E.R., em cujo citoplasma se multiplicam e cuja degeneração provocam, surgindo as chamadas "células espumosas" ou vacuolizadas de Virchow, elemento característico da estrutura dita "lepromatosa". Novas massas de germes liberados são sucessivamente englobados, ampliando-se assim o tecido "lepromatoso", em cuja composição entram também linfócitos e outros tipos celulares. Dermatologicamente, este tipo reveste múltiplos aspectos clínicos, desde o "eritema difuso", às vezes tão discreto que escapa à vista, até os volumosos tubérculos e nódulos conhecidos como "lepromas". Ao nível das terminações nervosas, ramúsculos e troncos nervosos, os efeitos não se distinguem qualitativamente dos produzidos pela infiltração infocitária e histiocitária "indeterminada", mas compreen-

de-se que o tecido lepromatoso, mais extensivo, possa determinar alterações morfológicas e funcionais comparativamente mais nítidas. O mesmo poderá ser dito em relação aos processos regressivos, fibróticos e cicatriciais, em geral mais conspícuos em seguimento às lesões lepromatosas. Em razão da acentuada anergia existente é comum a disseminação para amplas extensões da pele, ou mesmo à sua totalidade, donde a invasão de numerosos ou de praticamente todos os ramúsculos periféricos e de vários troncos nervosos.

Grupo transicional. (Dimorfo ou "Borderline"). Um esboço de reação orgânica contra a infecção, espontânea ou pós-terapêutica, insuficiente porém para dominar o germe, poderá modificar parcialmente a estrutura lepromatosa, que se verá entremeiada ou justaposta a células epitelióides (como as do tipo tuberculóide), variedade estrutural por isso denominada "transicional", "dimorfa" ou "borderline". Clinicamente não se poderão estabelecer diferenças em relação ao tipo lepromatoso e indeterminado, mas esta estrutura "transicional" caracteriza-se pela tendência franca aos episódios reacionais, que interessam freqüentemente os nervos.

Tipo tuberculóide. A estrutura tuberculóide, caracterizada por cordões ou nódulos de células histiocitárias epitelióides, às vezes com células gigantes e/ou halo linfocitário, é manifestação de resistência eficaz do organismo ao *M. leprae*, que muito dificilmente e apenas esporadicamente se demonstrará nos cortes. 'Este alto grau de imunidade específica pode ser aferido pela reatividade definida da pele de doente à "lepromina" (suspensão esterilizada de tecido lepromatoso em solução fisiológica) e que, injetada na derma na dose de 0,1 ml produz, aos 30 dias, um tubérculo ou nódulo com 6 milímetros ou mais de diâmetro (lepromino-reação de Mitsuda ++) freqüentemente ulcerado (reação +++).

O estado imunitário revelado pela positividade da leprominoreação, seria, aliás, suficiente para manter o individuo são, defendido de tôdas as cargas bacilíferas. A positividade da reação de Mitsuda se observa em cêrca de 80% dos indivíduos sem lepra. Se ocorrem lesões de lepra tuberculóide, isto se deveria, talvez, a cargas bacilares intensivas em condições excepcionais de implantação; é mais provável, a nosso ver, que lesões prévias da pele e do nervo, de estruturas inflamatórias simples, estabelecidas na vigência da negatividade à lepromina, se tenham tornado tuberculóides contemporaneamente com o aparecimento tardio e gradual da lepromino-positividade (Rotberg 104).

O infiltrado tuberculóide, mais destrutivo para o perineuro, endoneuro, e fibras nervosas que o lepromatoso (Decoud ³⁵) e mais também que o indeterminado, ocasionará, e geralmente de maneira mais precoce e acentuada, as mesmas manifestações sensitivas, paralíticas e tróficas. Um aspecto peculiar da lepra tuberculóide do nervo é a necrose de coagulação, seguida de caseificação e liquefação, fistulizando-se para o exterior. É o impropriamente chamado "abscesso de nervo", de observação relativamente rara, e que tem marcada preferência pelos cubitais. Mais raramente ainda, êsse processo necrótico atinge a fase final de calcificação.

Episódios reacionais. O decurso crônico da lepra é freqüentemente entrecortado por episódios reacionais agudos e subagudos. Ao nível do nervo, esta exacerbação do processo pode ocasionar o agravamento súbito de perturbações sensitivas, tróficas e motoras preexistentes. Em certos casos ela é mesmo a responsável pelo aparecimento das primeiras manifestações clínicas de processo neurítico: é o que se verifica quando os infiltrados dos nervos, de qualquer dos tipos estruturais descritos, insuficientes ainda para determinar dores ou

fenômenos paralíticos, se vêm súbitamente atingidos e tumefeitos pela congestão, edema e exsudato celular que caracterizam as reações. Passado o surto, desaparecem lentamente as manifestações neuríticas dêle decorrentes; permanecerão, contudo, aquelas que tiverem resultado de compressão suficientemente forte e duradoura das fibras nervosas.

No grupo "*indeterminado*", a reação marca, em geral, a evolução e a definição para os demais tipos de lepra e apresenta características semelhantes às que se descrevem a seguir; raramente, trata-se de simples congestão, edema e exsudação celular que, uma vez desaparecidos, permitem a continuação do infiltrado inflamatório simples preexistente. No tipo *lepromatoso*, os sintomas neuríticos fazem parte do quadro da "reação leprótica", quer como elemento isolado, quer, mais freqüentemente, associados a fenômenos gerais e a lesões cutâneas semelhantes às do eritema nodoso. No tipo *tuberculóide*, trata-se da conhecida "reação tuberculóide", que em geral atinge intensamente as estruturas nervosas. Por sua vez, o grupo "*borderline*" ou *transicional* é muito mais conhecido pelos seus aspectos reativos que por suas lesões crônicas; por apresentar lesões cutâneas e estruturas microscópicas às vêzes parecidas com as das reações tuberculóides, suas alterações foram e ainda têm sido confundidas com estas e designadas da mesma maneira.

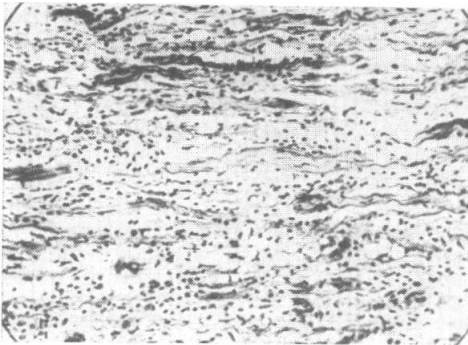


Fig.1 — *Lepra lepromatosa do nervo* (H.E. 400 X). Feixes de fibras nervosas dissociadas; invasão intersticial de macrófagos, muitos dos quais vacuolizados (células de Virchow). O método de Ziehl-Neelsen revelou a presença de bacilos A.A.R. em abundância.

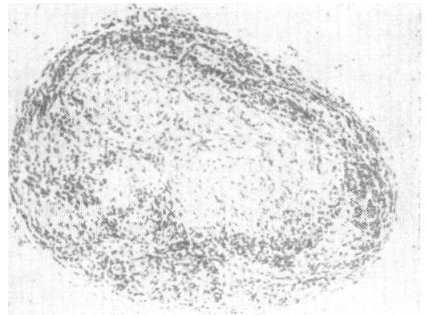


Fig. 2 — *Lepra tuberculóide*. Estruturas nodulares, com halo linfocitário, no interior de ramúsculo nervoso cutâneo.

NOTA — As microfotografias expostas neste trabalho correspondem a lâminas pertencentes ao Instituto de Leprologia do D.P.L. e foram-nos gentilmente cedidas pelos Drs. P. Rath de Souza, P. Homem de Mello e Lauro S. Lima (fig. 2), aos quais apresentamos vivos agradecimentos.

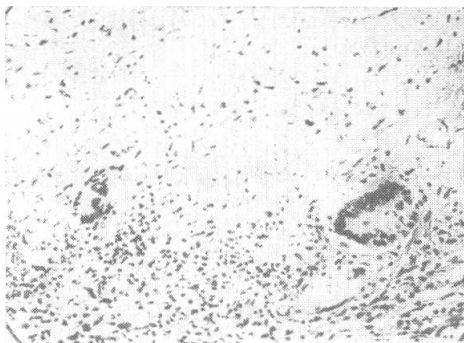


Fig. 3 — *Lepra tuberculóide do nervo* (H.E. 200 x). Na periferia da área caseosa, granuloma de tipo tuberculóide, com células epitelióides e gigantocitos.



Fig. 4 — *Lepra tuberculóide ao nervo* (H.E. 50x). Áreas de caseificação e calcificação. Pesquisa de bacilos, negativa.

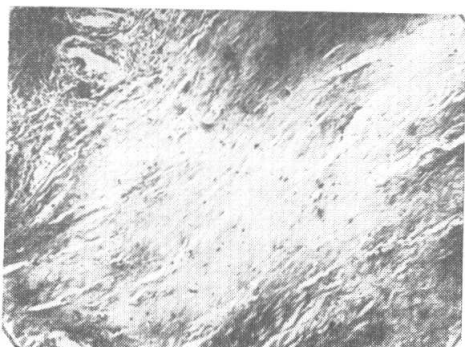


Fig. 5 — *Lesões residuais da neurite leprosa* (H.E. 100 x). Degeneração fibrosa do nervo. Discretos infiltrados perivascularres. Pesquisa de bacilos, negativa.

CLASSIFICAÇÃO

No que se refere à classificação dos tipos da moléstia, as lesões nervosas têm sido consideradas diversamente e mudado freqüentemente de importância: o problema ainda continua sem solução.

As primeiras tentativas de classificação, de fundamento predominantemente clínico e topográfico, criaram as grandes formas que, no século XIX, se conhe-

ceram como "anestésica" (Danielssen e Boeck³³) "máculo-anestésica" e "nervosa" (Hansen e Looft⁵⁸), "sistemizada nervosa" (Leloir). Ainda em 1931 predominava o critério topográfico, como se vê na classificação de Manila, que distinguia as formas "cutânea", "nervosa" e "mista", com subdivisões marcadas pelos graus 1-2-3, de acôrdo com a intensidade das manifestações.

A simples topografia das lesões se foi tornando insuficiente para as necessidades epidemiológicas e profiláticas e para a soma crescente de novos conhecimentos sobre a etiopatogenia e patologia da lepra. Assim, em 1938, a Conferência do Cairo reconheceu um tipo "lepromatoso", com características clínicas, histopatológicas e bacteriológicas, e, portanto, epidemiológicas e profiláticas, próprias; manteve porém o grupo "neural", com base em dados puramente clínico-topográficos. O tipo oposto ao "lepromatoso" deveria, entretanto, logicamente, basear-se nos mesmos critérios clínicos, bacteriológicos e histopatológicos. Leprologistas brasileiros e argentinos, não satisfeitos com as conclusões do Congresso do Cairo, propuseram a Classificação Sul-Americana, que reconhecia como os tipos diametralmente opostos o lepromatoso e o tuberculóide, ou tipos "polares" (Rabello¹⁰¹), com características próprias (clínicas, histopatológicas, imunológicas e bacteriológicas). Aceita em seus pontos básicos pela Conferência Pan-Americana (Rio de Janeiro, 1946) e pelos Congressos Internacionais de Havana (1948) e Madrid (1953) é hoje a classificação oficial internacional, que inclui dois tipos (L — "lepromatoso", T — "tuberculóide") e dois grupos — I (ou "indeterminado", inicial, ainda não definido para qualquer dos outros tipos) e B ("borderline", "intermediário" ou "dimorfo"), com características comuns a ambos.

Os dados gerais acima expostos permitem compreender os elementos utilizados para a classificação atualmente aceita e que é a seguinte:

	Grupo Indeterminado (I)	Tipo Lepromatoso (L)	Tipo Tuberculóide (T)	Grupo transicional ou Dimorfo, «Borderline» (D.B.)
Dados clínicos	Máculas hipocrômicas e eritemato-hipocrômicas. Áreas de simples alopecia, anidrose	Lepromas isolados ou «en-nappe», infiltração difusa, máculas pigmentares	«Leprides» anulares, arciformes, tuberosas	Aspectos mistos, variados
Histopatologia	Infiltrado linfocitário	Infiltrado lepromatoso» (células de Virchow)	Granuloma tuberculóide (follicular ou sarcoidiforme)	Estruturas mistas, variadas
Bacterioscopia (B. Hansen)	Negativa ou fracamente positiva (+)	Positiva (++++)	Negativa. Excepcional e transitariamente positiva (+)	Positiva (+ a +++)
Imunologia (R. Mitsuda)	Negativa ou positiva	Negativa	Positiva	Negativa ou fracamente positiva (+)

Observa-se que o fator "localização" perdeu sua primitiva importância, como elemento básico classificativo. No entanto, os tipos e grupos acima discriminados podem ser subdivididos de acordo com critério complementar topográfico. Ter-se-iam, assim, como exemplos, os tipos lepromatoso cutâneo, tuberculóide nervoso, indeterminado cutâneo-nervoso, etc.

A objeção maior que fazem algumas escolas leprologicas, particularmente as da Índia, à classificação exposta, é que, se o elemento cutâneo, quando presente, permite orientação para que se diferenciem os diversos tipos e grupos, com o auxílio eventual da bacterioscopia e da histopatologia, o mesmo não sucede quando se trata de lesões neuríticas puras, cujas manifestações clínicas são praticamente as mesmas em todos os tipos (exceção feita da neurite de caseificação, considerada característica do tipo tuberculóide); por outro lado, o estudo histopatológico dos nervos não é praticável como medida de rotina e mesmo a lepromino-reação não seria aplicável em larga escala, por dificuldades várias, inclusive quanto à própria obtenção de material.

O Sétimo Congresso Internacional de Leprologia (Tóquio, 1958²⁹) não Ode deixar de reconhecer as vantagens da atual classificação "biológica", acima esquematizada e conservou-a como padrão internacional. Contudo, não Ode também escapar à influência dos prestigiosos leprologistas orientais presentes, que insistiram na adição, aos tipos e grupos fundamentais (I, L, T e B) de mais dois grupos básicos de classificação — "neurítico" e máculo-anestésico". Conseqüentemente, deixou o Congresso de Tóquio a questão em aberto, permitindo ao leprologista, individualmente, a decisão final nesse assunto, até que novos estudos facilitem a unidade de pontos de vista.

QUADRO CLÍNICO-NEUROLÓGICO*

Os dados de patologia acima expostos evidenciam que as lesões neuríticas, de tipo ramuscular ou troncular, constituem, efetivamente, o substrato anátomo-patológico da neuroleprose.

A importância do acometimento dos nervos periféricos, já consignada nas publicações fundamentais de Danielssen e Boeck (1848), Virchow (1864), Dejerine e Léloir (1881), Hoggan (1882), Colella e Stanziale (1890), Dehio (1890), Gerlach (1891), Marçstang (1892), Arning e Nonne (1893), Lie (1894), Voit (1900), Jeanselme (1900) e outros, foi ulteriormente confirmada por vários pesquisadores, entre os quais Askanazy (1912), Muir e Chatterji (1933), Lowell e cols. (1948), Castello e Pifeyro (1949), Fite (1951), Khanolkar (1952) e Dastur (1955), que estudaram particularmente as lesões dos filetes e terminações nervosas cutâneas.

Do ponto de vista clínico-neurológico, Léloir⁷⁷, em 1886, já definia com precisão a sintomatologia observada, ao assinalar que a "lepra sistematizada nervosa" nada mais era do que uma "neurite específica dos nervos periféricos, com tôdas as suas conseqüências". Barraquer-Reviralta⁶ e Monrad-Krohn⁸⁷, em trabalhos que se tornaram clássicos, comprovaram essa predileção das lesões para o sistema nervoso periférico, notadamente para as suas terminações mais superficiais. As idéias de Nonne (1904), segundo as quais a sintomatologia neurológica da lepra compreenderia manifestações centrais e periféricas ("neuromielite") foi, dessa forma, superada.

Recordaremos, neste sentido, que lesões medulares e/ou radiculares foram descritas por numerosos autores (Danielssen e Boeck, Tschiriev, Colella e Stanziale, Looft, Jeanselme e Pierre-Marie, Kalindero, Samgin, Lie, Voit, Babes, Mitsuda e Ogawa, Bosco e Tagliavia, Lowell e cols.), assim como a presença de bacilos álcool-ácido-resistentes foi assinalada em gânglios espinais, medula,

* Em vários pontos deste capítulo, o assunto é exposto sucintamente, visto que já foi considerado em trabalho anterior do A⁶⁷.

meninges e encéfalo (Chassiotis, Soudakewitch, Babes, Kalindero, Lie e outros). A importância e o significado dessas lesões foi diversamente interpretado pelos autores que as descreveram.

Estudos clínicos focalizaram, por outro lado, aspectos neurológicos que traduziriam o envolvimento meníngeo (De Beurman e cols., Touraine e cols., Harada e Takashima), radicular ("rizopatias leprosas" de Austregesilo) ou medular (Nonne, Barraquer Roviralta, Hudelo e cols., Roger, Blin, Hesse, Levit). Várias observações registradas, clínicas e clínico-patológicas, levantaram questões atinentes ao diagnóstico diferencial e mesmo parentesco com outras afecções, mormente com a siringomielia (Stuedener, Langhans, Zambaco Pacha, Souza Martins, Pestana e Bettencourt, Kalindero, Matzenauer e Gerber, Hassin, Piatnizky e Schakhnovitch).

É hoje admitido que a eventual ocorrência de lesões medulares na lepra é de ordem secundária, não se revestindo, na generalidade dos casos, de expressão clínica.

Ainda com referência às lesões centrais na lepra, merece ser destacada a singular e interessantíssima observação recentemente publicada por Grieben⁶⁴, relativa a paciente que apresentava lesões cutâneas de tipo tuberculóide e no qual se desenvolveu síndrome de hipertensão intracraniana, acompanhada de hemiparesia direita e afasia de expressão, conseqüentes a abscesso cerebral. O exame hitsopatológico demonstrou tratar-se de abscesso tipo lepromatoso, tendo sido evidenciados numerosíssimos bacilos álcool-ácido-resistentes no interior de histiócitos vacuolizados (células de Virchow). Em razão da morfologia bacilar observada e da negatividade das culturas e inoculações praticadas, Grieben Ode concluir que o bacilo encontrado era o *Mycobacterium leprae*.

Aspectos clínicos das lesões neuríticas — De acôrdo com a sede do processo inflamatório, distinguem-se *neurites tronculares* (neurite hipertrófica do cubital ou do peroneu comum, como exemplos) e *neurites ramusculares*. Neste grupo, enquadram-se os casos em que as lesões invadem, mais ou menos extensamente, a rêde neural dermo-epidérmica, determinando *neurites ramusculares sensitivas* ("anestesia insular", "neurite sensitiva disseminada", "neurites múltiplas cutâneas", pan-neurite ramuscular sensitiva) ou *sensitivo-motoras* (quando à anestesia em território do trigêmeo, se associa, por exemplo, paralisia facial de tipo parcelado, resultante da invasão de ramúsculos motores faciais). Uma variedade mista, em que se apresentam combinadas as lesões ramusculares e tronculares (*neurites ramúsculo-tronculares*) é também de freqüente observação: exemplificam-na os casos nos quais à neurite troncular mediano-cubital (ou cúbito-peroneira) associam-se áreas de anestesia e anidrose que ultrapassam de muito as zonas inervadas por aqueles nervos, interessando segmentos dos membros superiores e inferiores ou a face e o tronco.

Ainda com referência à localização do processo neurítico, os seguintes aspectos neurológicos podem ser reconhecidos: (a) *neurite isolada ou mono-neurite*, quando os distúrbios estão confinados ao território de um único nervo (ulnar ou peroneu comum, por exemplo); (b) *neurites múltiplas e sucessivas*, quando os distúrbios, instalando-se em períodos diversos, acometem sucessivamente territórios dependentes de vários nervos (ulnar, peroneu comum, mediano, facial e outros); (c) *polineurites*, quando o acometimento plurineurítico se processa de modo simultâneo e simétrico. este aspecto, bem menos comum que os dois primeiros, pode ser observado nos "episódios reacionais" da moléstia.

SINTOMATOLOGIA — A hipertrofia de nervos periféricos, os distúrbios motores, sensitivos, tróficos e neurovegetativos compõem a sintomatologia básica da neuroleprose. O polimorfismo desses distúrbios, a preponderância de alguns sobre outros, os aspectos diversos sob os quais se agrupam, permitem reconhecer múltiplas "formas clínico-neurológicas": sensitivas (álgicas, anestésicas), paralítico-amiotróficas, sensitivo-distróficas, úlcero-mutilantes e outras.

O *modo de início* é em geral lento e progressivo, traduzindo-se por discretas alterações da sensibilidade, da motilidade ou do trofismo, alterações que

freqüentemente só chegam a impressionar os pacientes alguns meses após a sua instalação, por se tornarem então mais pronunciadas ou extensas. Pequenas áreas de hipo ou anestesia, zonas delimitadas de anidrose e alopecia, parestesias ou algias de localização ulnar ou peroneira, hipotrofia circunscrita a grupos musculares das mãos ou das pernas e pés, parestesia de músculos faciais (orbicular das pálpebras e frontal, especialmente), áreas de hipocromia e atrofia cutânea, espessamento de troncos nervosos ou de seus ramos superficiais, representam alguns dos aspectos denunciadores da invasão das estruturas nervosas periféricas. Também ulcerações plantares indolentes, com tendência a cronicidade, conduzem muitas vezes o paciente ao médico, a observação demonstrando que perturbações sensitivas regionais (anestesia) precederam o desenvolvimento da desordem trófica.

A sintomatologia poderá estabelecer-se, em outros casos, de maneira aguda ou subaguda, como sucede nos episódios reacionais da moléstia.

As alterações neurológicas constituem numerosas vezes as manifestações iniciais, ou predominantes, ou mesmo exclusivas da enfermidade. Em 400 pacientes que observou, Bresani Silva²¹ verificou o início por distúrbios neuríticos em 54,7% dos casos, por lesões cutâneas em 36,0% e por sintomas vários em 9,3%. Argenta², em 75 pacientes, assinalou início por sintomas neurológicos 33 vezes (44% dos casos) e por alterações não neurológicas 42 vezes (56%).

Casos de lepra com manifestações dermatológicas mínimas, ou tardias, são de observação relativamente comum e as dificuldades diagnósticas que podem suscitar têm sido ressaltadas por vários autores (Hassin e cols.⁵⁹, Tolosa¹¹⁸, Garcia⁶², Bernales e Campos¹¹, Pessin e Kittle⁹⁷, Monte¹⁸⁸, Collomb e Saltes²⁷, Khanolkar⁷³).

1. HIPERTROFIA DOS NERVOS PERIFÉRICOS - Constitui a hipertrofia dos nervos periféricos um dos elementos semiológicos mais típicos da neurite Hanseniana, revestindo-se, por isso mesmo, de excepcional valor diagnóstico^{23, 24, 75, 90, 98, 116, 117}. Quanta à freqüência com que ocorre, lembraremos que Chatterji²³ em 3.079. doentes que examinou, encontrou neuro-hipertrofia 1.024 vezes, ou seja em 33% dos casos; em 542 destes, o espessamento foi comprovado em mais de um nervo e em 482 num único nervo. A neuro-hipertrofia deve ser pesquisada cuidadosa e sistematicamente ao nível dos principais troncos nervosos (ulnar, mediano, radial, peroneu comum, tibial) e nervos superficiais (grande auricular, supra-orbitário, supratroclear, supraclavicular, cutâneo-braquiais e antebraquiais, ramo superficial do radial, fêmorocutâneo lateral, ramos peroneiros superficiais, safeno, sural e cutâneos da sura, lateral e medial). Regular, cilíndroide em alguns casos, o espessamento é, em outros, fusiforme, lentiforme ou nodular. Chatterji²³ chamou a atenção para as nítidas relações muitas vezes existentes entre a neuro-hipertrofia e as lesões cutâneas. Na série de casos observados por esse autor, os nervos que se mostraram mais freqüentemente espessados foram os seguintes: ulnar (583 vezes), peroneu (548), grande auricular (189), radial (98), cutâneo-antebraquial (28), supra-orbitário (17), cutâneo-femural (15), sural (14) e intercostais (12).

Murdoch⁹³ acentuou especialmente a importância da hipertrofia dos nervos superficiais, que se pode manifestar precocemente, precedendo mesmo o aparecimento dos outros distúrbios neuríticos. Dos 117 casos que examinou, 194 (88,9%) apresentavam um ou mais nervos superficiais espessados (existiam, em média, 5 nervos espessados em cada paciente); os mais comumente atingidos eram os nervos grande auricular, ulnar, peroneiro superficial e seus ramos, cervical transverso e supraclaviculares; a seguir, o supra-orbitário, antebraquiais, safeno, sural e peroneiro comum; o mediano estava espessado 9 vezes e o radial apenas 4.

Os nervos afetados podem ser extremamente dolorosos à pressão e apresentam muitas vezes a sua consistência aumentada, mostrando-se duros e tensos à palpação. Em número relativamente escasso de casos, esse aumento de

consistência corresponde a deposições calcáreas no interior do nervo (Marestang, Shiota, Ota e Sato, Nolasco, Souza Campos, Diniz). Deve ser especialmente mencionada a possibilidade de ocorrer um processo de caseificação nos nervos: a neurite caseosa é, segundo Souza Campos¹¹², uma "reação eminentemente tuberculóide", apresentando-se sempre como um acidente secundário e tardio deste tipo de neurite. A calcificação do nervo corresponderia à fase final da caseificação, significando a cura do processo. Sobre o assunto publicou Souza Campos¹¹³ interessantíssima observação, relativa a paciente com lepra tuberculóide, no qual existiam calcificações de múltiplos nervos, tronculares e superficiais, comprovadas radiologicamente. Casos de neurite hipertrófica tuberculóide com caseificação e ulceração podem ser também observados (Grieco⁵⁵). Um caso de "abscesso" de nervo (ramos cutâneos antebraquiais do nervo ulnar) em lepra lepromatosa foi registrado por Sato¹⁰⁵, o exame bacterioscópico tendo demonstrado a presença de bacilos em abundância.

O considerável valor da neuro-hipertrofia para o estabelecimento do diagnóstico de neurite Hanseniana já foi salientado; deve-se, contudo, lembrar que processos periféricos de outras causas podem condicionar o mesmo sinal e assim cumpre estabelecer o diagnóstico diferencial com essas condições (neurite intersticial hipertrófica, neuromas e neurofibromatose, neuro-amiloidose e outras). Thévenard e Berdet¹¹⁷ registraram a sua ocorrência na amiotrofia tipo Charcot-Marie, em certos casos de polirradiculoneurites e de cêrvico-artroses dolorosas (espessamento de ramos do plexo cervical superficial). Recorde-se ainda que Gehr e Stolze⁵³ examinaram o nervo ulnar em 82 casos "postmortem" e encontraram-no aumentado de volume em 6 indivíduos que não haviam manifestado sintomatologia de lepra; concluíram que, na ausência de outros sinais clínicos, o diagnóstico de lepra não deve ser estabelecido baseando-se apenas na neuro-hipertrofia, impondo-se, nos casos duvidosos, o exame histológico do nervo.

2. DISTÚRBIOS MOTORES E AMIOTROFIAS - Quanto à motilidade, os distúrbios se localizam, na generalidade dos casos, nos segmentos distais dos membros e em músculos subordinados ao nervo facial. Dependem, nas extremidades, do envolvimento dos nervos ulnar, mediano e peroneu comum e, menos freqüentemente, dos nervos radial e tibial. Inicialmente circunscrita a determinado músculo, ou grupo muscular, a deficiência motora invade, ao fim de tempo mais ou menos longo, outros territórios musculares, sempre na esfera dos nervos acima referidos; configura-se, dessa forma, o quadro de uma multi-neurite, de localização distal e muitas vezes simétrica. O desenvolvimento da desordem motora acompanha em geral paralelamente o das atrofias musculares; casos há, todavia, em que ele é relativamente mínimo em comparação à intensidade das amiotrofias (formas "amiotróficas não paralíticas" de Barraquer). Bem mais raramente, estabelece-se o quadro de deficiência motora desacompanhado de atrofia muscular; neste sentido, Beurmann e Gougerot¹² relataram dois casos de paralisia radial, instalada em fase relativamente precoce da enfermidade, e nos quais as perturbações motoras precederam as amiotrofias. As atrofias musculares e paralisias conferem às mãos atitudes características, tais como mão em garra, mão simiesca, nas paralisias do ulnar e mediano; amiotrofia do antebraço e mão pêndula, nos casos de paralisia radial; amiotrofia da região ântero-externa da perna, paralisia dos músculos dorsiflexores do pé e marcha escarvante, nos casos de comprometimento do nervo peroneu comum e atrofia dos músculos próprios da planta do pé quando são invadidos os nervos plantares, ramos do tibial.

Carayon e cols.²² concluíram, pela observação de uma centena de pacientes, que lesões dos filetes nervosos terminais eram responsáveis pela paralisia do cubital em 1/3 dos casos examinados, do mediano em 4/5 e do ciaticopoplíteo externo em 1/8. Destacaram três observações, concernentes a aspectos neurológicos não habituais da mão, resultantes, respectivamente: (a) de uma neurite isolada do ramo profundo do cubital, (b) de lesão de filetes ter-

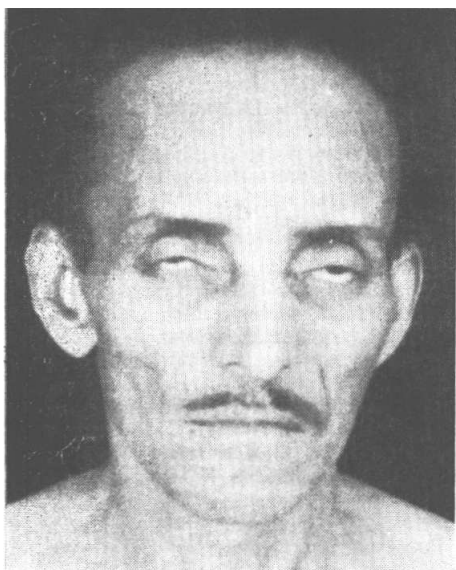


Fig. 6-A

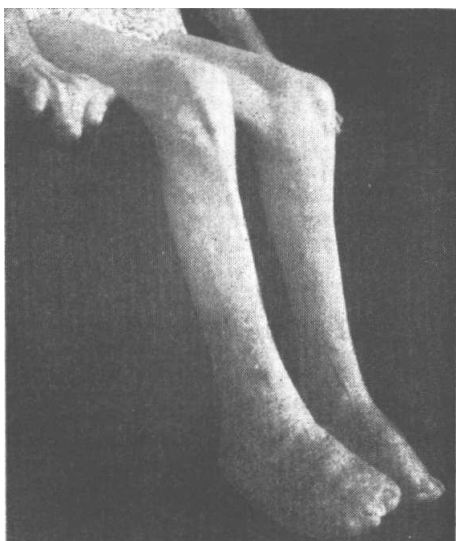


Fig. 6-C

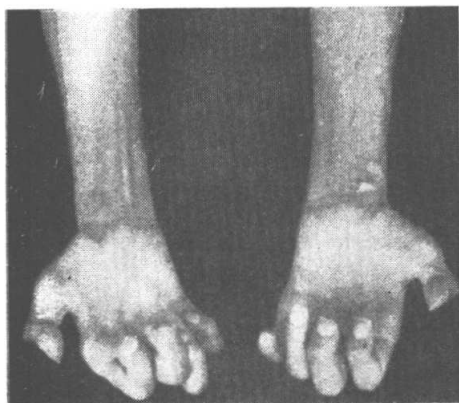


Fig. 6-B

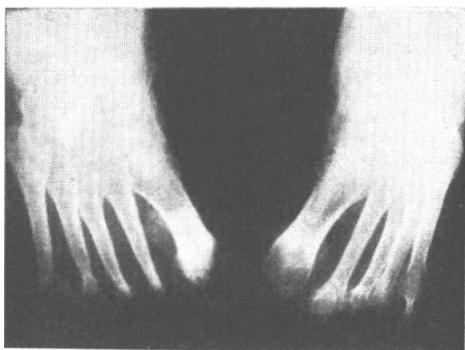


Fig. 6-D

Fig. 6 — J. A. S., reg. H.C. 581.538. (A): Diplegia facial superior: comprometimento dos músculos orbiculares das pálpebras, supraciliares e frontal. (B-C): Síndrome amiotrófico-paralítica das extremidades. Amiotroflas das mãos (paralisia mediano-cubital) e da loja ântero-lateral das pernas (paralisia do nervo peroneu comum). Pés deformados; acropatia mutilante. (D): Exame radiográfico dos pés: "Extensa reabsorção óssea de todas as falanges, detendo-se à altura das articulações metatarso-falangianas, com exceção do 5.º podartículo de ambos os pé. Comprometimento das epífises metatarsianas distais do pé direito. No 5.º podartículo, verifica-se subluxação, com desvio medial da articulação metatarso-falangiana e anquilose óssea: reabsorção cônica das diáfises e aspecto de "botão de colarinho", pelo menor comprometimento da epífise proximal. (Dr. F. Chamas)." *Distúrbios sensitivos*: ver figura 8-C.

minais do mediano, (c) de contratura dos músculos intrínsecos dos 3.º e 4.º dedos.

O comprometimento do nervo facial é particularmente característico, por processar-se na maior parte dos casos de forma parcelada, com predileção para os músculos do território superior da face (orbicular das pálpebras, supraciliar, frontal), atingindo-os uni ou bilateralmente, conforme o demonstrou Monrad-Krohn⁸⁷. Evoluindo, a paralisia pode completar-se, assumindo então o aspecto típico da paralisia facial periférica, total. Instala-se, no comum dos casos, de modo lento e progressivo, acompanhando-se de intensa hipotonia e, em consequência do habitual envolvimento neuroramuscular simultâneo do V par, de anestesia facial. O deficit motor tem, numerosas vezes, o seu desenvolvimento nitidamente relacionado ao de lesões cutâneas regionais: esta progressão dos fenômenos paralíticos, paralela ao das máculas (do tipo tuberculóide, em geral), atesta claramente o caráter neuro-ramuscular das lesões, explicando assim os atributos tão especiais de que é dotada a P.F. leprosa. Em conexão com as lesões cutâneas e síndrome anestésico-paralítica facial é muitas vezes observada hipertrofia de nervos superficiais da região, tais como o supra-orbitário, frontal e grande auricular (casos de Thèvenard e cols.¹¹⁶).

O *exame elétrico* dos nervos e músculos fornece indicações de valor para a determinação da intensidade e topografia das lesões neuríticas⁶⁹. Dubois e Radermecker⁴² procederam ao estudo da cronaxia, salientando a importância do exame na revelação de lesões iniciais. Radermecker¹⁰² evidenciou, em sete pacientes, alterações cronácicas em territórios nos quais nenhuma lesão cutânea ou neurológica era clinicamente apreciável; admite o referido autor que, sendo ainda obscura a maneira de desenvolver-se a infecção hanseniana (por continuidade ou por difusão sanguínea), o fato de se observarem alterações elétricas em territórios distantes de lesões cutâneas e neuríticas constitui argumento que poderia ser invocado em apoio à teoria da disseminação hematogênica.

Também o exame eletromiográfico pode proporcionar indicações interessantes. Jairo da Silva realizou-o em 20 pacientes, explorando especialmente os músculos das mãos e da loja ântero-externa da perna. Na maioria dos casos (17), foram registrados potenciais de desnervação (fibrilação); algumas vezes, observaram-se unidades gigantes, ao lado de potenciais polifásicos e fibrilação; casos houve em que se verificou ausência total de atividade bioelétrica, coincidindo com grande resistência à introdução da agulha (fibrose?) e poucas vezes potenciais de aspecto normal foram registrados.

Pares cranianos - Ao lado do acometimento do VII par, destaca-se também, pela freqüência com que ocorre, o do trigêmeo, envolvido, entretanto, habitualmente, apenas em seu contingente sensitivo-terminal; excepcionalmente a paralisia dos mastigadores tem sido descrita (Hansen e Looft⁸⁸, Krohn⁸⁷). São também excepcionais distúrbios conseqüentes à lesão de outros pares cranianos: alterações oculomotoras (Abbatucci, Lélouir⁷⁷, Jeanselme⁶⁵, Barraquer⁶, Levit⁷⁹), comprometimento do hipoglosso (Krohn⁸⁷, Levit⁷⁹), disfagia e disфонia, anosmia e ageusia (Hansen e Looft⁵⁸) foram assinaladas em casos isolados. Levit⁷⁹, fundamentando-se em verificações que realizou sobre o reflexo faríngeo, concluiu ser freqüente o comprometimento do IX par; num dos casos que observou, havia paralisia velopalatina unilateral. A paralisia do nervo laringeo inferior foi registrada por Tolosa¹¹⁸ e alterações, predominantemente sensitivas, na esfera dos V, IX e X pares foram descritas por Molina⁸⁶.

3. DISTÚRBIOS SENSITIVOS - São as alterações de maior expressão no quadro neurológico da lepra, em virtude da constância e precocidade com que se mostram e pelas características tão marcantes de que se revestem.

(a) *Distúrbios subjetivos* - As dores podem constituir o sintoma dominante na sintomatologia, tal a intensidade que podem alcançar; contínuas ou descontínuas, localizam-se geralmente no trajeto do cubital, podendo entretanto

manifestar-se nos territórios correspondentes a outros nervos, tais como o mediano, auricular, supra-orbitário, radial superficial, isquiático e/ou seus ramos. Chew²⁸ registrou a observação de um paciente no qual as dores, localizadas na região frontal direita, sobrevinham em crises, progressivamente mais intensas e freqüentes; havia espessamento do nervo supra-orbitário ipsolateral e distúrbios objetivos das sensibilidades superficiais na região assinalada. De Beurmann e Gougerot¹³, assim como Brage¹³, chamaram a atenção para certas formas sensitivas, dolorosas, da polineurite leprosa, que podem aparecer como um dos aspectos iniciais da moléstia e evoluir por surtos. As sensações dolorosas podem, ademais, revestir o tipo de dores reumatóides, periarticulares, sobrevindo ao nível dos joelhos, tornozelos ou punhos; outras vêzes situam-se nas massas musculares (mialgias). Parestesias acompanham freqüentemente ou precedem o aparecimento das dores, paralisias e atrofias musculares (Blanchard e Toullec, Rodriguez).

(b) *Distúrbios objetivos* — As hiperestesias traduzem muitas vêzes o início das lesões neuríticas (fase hiperestésica) e desaparecem habitualmente quando se processa a degeneração das fibras nervosas, dando lugar às hipoestesias e anestésias (fase anestésica). Em grande número de casos, entretanto, as anestésias surgem como as manifestações reveladoras da afecção, não sendo precedidas por quaisquer alterações subjetivas ou lesões cutâneas aparentes.

Os distúrbios objetivos referem-se, na maioria dos casos, exclusivamente às sensibilidades superficiais. Tôdas as formas de sensibilidade cutânea são sacrificadas, em grau mais ou menos intenso, ao contrário do que sucede com as sensibilidades profundas, geralmente preservadas. Das sensibilidades exteroceptivas é ordinariamente a variedade térmica a mais atingida, tanto em intensidade como em extensão; é ainda, regra geral, a modalidade que mais precocemente se altera. As perturbações da sensibilidade dolorosa acompanham muito de perto, na intensidade e na distribuição, as da sensibilidade térmica. Os distúrbios da sensibilidade tátil, embora menos acusados que os da sensibilidade termo-algésica, são também extremamente freqüentes: hipoestesia, discreta ou acentuada, nalguns casos, anestesia absoluta noutros.

As sensibilidades profundas encontram-se na maioria das vêzes poupadas. Não há dúvida, entretanto, que algumas de suas modalidades podem mostrar-se comprometidas em determinados casos, mormente naqueles em que o processo degenerativo dos troncos nervosos é total, como ocorre nos casos antigos e avançados da enfermidade. Assim, alterações das sensibilidades segmentar, palestésica, dolorosa profunda, barognósica e percepção estereognóstica podem ser observadas, conforme registram vários autores (Barraquer⁸, Wilson¹²⁰, Kroll e Jordan⁷⁴, Hanon⁵⁷, Esposei⁴⁵ André¹, Levit⁷⁹, Bresani²¹, Argenta²). Em vários casos por nós observados, perturbações das sensibilidades profundas (sensibilidades artrestésica, vibratória) estavam presentes nas extremidades dos membros, denotando a intensidade das lesões neuríticas; em alguns dêles, existiam alterações da sensibilidade barognósica e da percepção estereognóstica, que foram por nós levados à conta do prejuízo das sensibilidades superficiais, totalmente comprometidas (abarnognosia e astereognosia secundárias). Bresani²¹ a importância que podem assumir as alterações das sensibilidades profundas, consignando a sua presença em 33,7% dos casos que observou (400 pacientes): dêstes, 99,2% dos casos apresentavam comprometimento da sensibilidade palestésica, menor número da barestésica e 26,5% da barognósica; do total de pacientes com acometimento neural, 44,4% tinham a sensibilidade estereognóstica prejudicada. Argenta², em 75 casos, consignou alterações da palestesia em 15 e da noção de posição segmentar em 3.

Em razão da freqüência com que é observada, a dissociação periférica da sensibilidade é, contudo, a síndrome sensitiva que melhor caracteriza a lepra neural. Recorde-se ainda que as três variedades da sensibilidade superficial não sendo, no comum dos casos, atingidas simultaneamente e no mesmo grau,

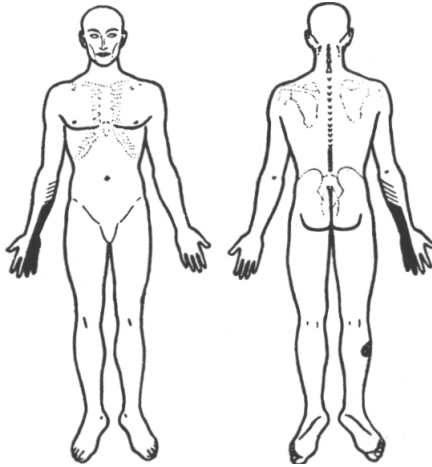


Fig. 7 — J. A. D. — Distúrbios da sensibilidade: Anestesia térmica no membro superior direito, com topografia em faixa (ulnar-cutâneo antebraquial medial); em preto, anestesia; em traços, hipoestesia. As sensibilidades dolorosa e táctil apresentavam-se abolidas no dedo mínimo e diminuídas no restante da área assinalada. Do ponto de vista motor, havia paralisia tipo cubital ipsolateral. No membro inferior direito, área de hipoestesia termo-dolorosa-táctil, com distribuição ramúsculo-insular.

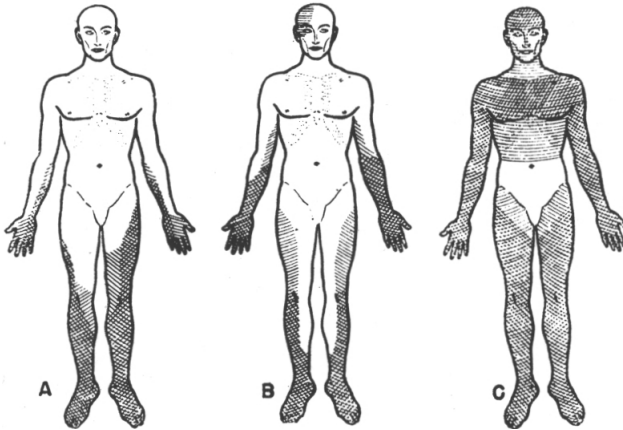


Fig. 8 — A (J. F. C.): Anestesia termo-dolorosa, em reticulado; hipoestesia, em traços oblíquos. A sensibilidade táctil apresentava-se abolida nas mãos e pés e diminuída nas pernas e borda medial dos antebraços. B (P. E.): Anestesia termo-dolorosa e táctil, em reticulado; hipoestesia, em traços oblíquos. O paciente apresentava, à direita, paralisia facial dissociada (fronto-supraciliar) e, nos membros superiores, paralisia mediano-cubital. C (J. A. S.): Alterações da sensibilidade termo-dolorosa: anestesia, em reticulado; hipoestesia, em traços oblíquos. A sensibilidade táctil apresentava-se abolida nos pés, pernas, mãos e antebraços; diminuída, nas demais regiões assinaladas. Astereognosia secundária em ambas as mãos. Sensibilidade vibratória comprometida nas extremidades (a palestesimetria demonstrou limiares muito elevados: dedo anular, 22 à direita e 23 à esquerda; hálux, 21 à direita e 42 à esquerda).

vários subtipos de anestésias dissociadas periféricas podem ser discriminados^{87, 67, 21}.

Quanto à distribuição topográfica dos distúrbios sensitivos, várias modalidades podem ser reconhecidas: insular, troncular, em faixa (radicular ou pseudorradicular), segmentária, generalizada (figs. 7 e 8).

1. *Disposição insular* ("ramuscular" de Esposel⁴⁵) — Ilhas anestésicas — de forma, dimensões, situação e número variáveis, sobrepondo-se ou não a lesões cutâneas de tipo macular — podem apresentar-se como sintoma único da moléstia e nessa condição perdurar anos. O exame clínico demonstra que, habitualmente, outras alterações (anidrose, alopecia, arreflexia vasomotora) associam-se à anestesia, denunciando o envolvimento não apenas das arborizações nervosas sensitivas, mas também das relacionadas às funções vegetativas.

2. *Disposição periférica troncular, ou neurotroncular* — Resultante da invasão dos troncos nervosos (ulnar, mediano, peroneu comum), foi esta a topografia mais freqüentemente observada na série de casos estudados por Argenta². Também Fritsch⁵¹, que realizou pormenorizado estudo sobre as alterações sensitivas subordinadas aos nervos ulnar, mediano e radial, concluiu que a sede preferencial das lesões neuríticas residia na porção troncular daqueles nervos.

3. *Disposição em faixa* — Nos membros, a anestesia assume em muitos casos uma disposição em faixa, que se assemelha, até certo ponto, à topografia radicular. Assim, no membro superior, dispõe-se freqüentemente ao longo da borda medial da mão, do antebraço e, às vezes, mesmo do braço; no membro inferior ocupa, habitualmente, o dorso do pé, a face lateral da perna, podendo estender-se nessa mesma direção à coxa. Tal disposição em faixa foi considerada por alguns autores (Jeanselme, Sterlin, v. Düring) como correspondendo a lesões radiculares ou radículo-espinais (C₈ T₁, relativamente à faixa anestésica do membro superior, L₅-S₁ à do membro inferior). Também Esposel⁴⁵ alude à topografia radicular das desordens sensitivas e Austregésilo acentua o seu significado ao tratar das rizopatias leprosas. É geralmente admitido que as faixas anestésicas ulnar e peroneira são pseudorradiculares, pois dependem verdadeiramente de lesões neuríticas, interessando nervos vizinhos: no membro superior, abrangendo território do ulnar, cutâneomedial do antebraço e eventualmente do cutâneomedial do braço; no membro inferior, dos nervos peroneu comum e seus ramos superficial e profundo, assim como do nervo fêmurocutâneo lateral. Dos 75 casos examinados por Argenta², 26 apresentavam, associadamente, anestesia nas áreas do nervo ulnar e do cutâneomedial do antebraço; sendo de opinião de que a teoria da neurite ascendente não explica satisfatoriamente tal topografia, admite o referido autor que as lesões se localizam, em tais casos, no tronco secundário médio (fasciculus medialis), origem comum dos mencionados nervos.

4. *Disposição segmentária* — Nesta variedade, a anestesia atinge segmentos do corpo (anestesia em manguito, em luva, em bota), invadindo em geral os quatro membros; iniciando-se nas extremidades distais, progride para os segmentos proximais dos membros, dispondo-se freqüentemente de maneira simétrica. A anestesia pode, todavia, manter-se confinada a um único segmento corpóreo durante tempo relativamente longo.

5. *Disposição generalizada* — Uma anestesia praticamente generalizada a todo o tegumento pode ser observada nos casos antigos da moléstia, sobretudo nas denominadas formas "neurotrófico-mutilantes".

Os vários tipos de distribuição topográfica acima discriminados subordinam-se a lesões dos nervos periféricos, atingidos em sua porção troncular (distribuição neurítico-troncular) ou em seus territórios ramusculares superfi-

ciais, de modo circunscrito (distribuição "insular") ou mais ou menos difuso (distribuição "segmentária" e "generalizada"). Efetivamente, apenas uma invasão extenso-progressiva da rede neural sensitiva dermo-epidérmica pode ser invocada para explicar as anestésias de tipo segmentário e generalizado. A importância das lesões neuríticas superficiais num paciente que apresentava anestesia segmentária ficou, aliás, nitidamente demonstrada num caso estudado por Dejerine^{37, 38}, Lesage e Thiercelin⁷⁸, no qual, além das perturbações das sensibilidades superficiais e da noção de posição dos membros, havia panarícios mutilantes das extremidades e amiotrofias tipo Aran Duchenne; os nervos periféricos não se encontravam espessados. A autópsia, não se evidenciaram lesões medulares significativas (apenas certo grau de degeneração cordonal posterior na região cérvico-torácica), nem radiculares, nem dos troncos nervos periféricos, mas apenas alterações neuríticas das extremidades.

A correlação entre os distúrbios sensitivos observados na lepra e alterações dos receptores e ramúsculos periféricos tem sido minuciosamente investigada por numerosos autores, entre os quais, Muir e Chatterji^{90, 91}, Fite^{49, 50}, Khanolkar⁷², Dastur³⁴, Jayraj e Chaudhury⁶². As alterações dos corpúsculos de Paccini são conhecidas desde as publicações de Hoggan (1882) e Soudakewitch (1888), assim como alterações dos corpúsculos de Meissner foram descritas por Dacco (1901), Saijo e Takino (1929), Takino e Miyake (1935), citados por Fite⁴⁹. Muir e Chatterji⁹¹ sublinham que os bacilos se estabelecem em estreita conexão com os plexos neurovasculares da pele e tecido celular subcutâneo, os fascículos nervosos constituindo um meio especialmente favorável ao crescimento do *M. leprae*.

Fite⁵⁰, reportando-se à significação e constância do comprometimento das estruturas periféricas, assinalou que os nervos superficiais relacionados às lesões cutâneas são envolvidos em todos os tipos de lepra e que, para o histologista, toda lepra é lepra neural ("all leprosy is neural leprosy"). Também Khanolkar⁷² opina que toda lepra é neural em seu início e, aludindo às lesões precoces de tipo tuberculóide, relata que suas observações corroboram as de Woit, Gerlach e Dehio, segundo as quais o processo inflamatório exsudativo inicia-se nos ramúsculos periféricos, na "pars papillaris" da derme, e se estende ao longo das fibras nervosas no tecido celular subcutâneo. Dastur³⁴ examinou a sensibilidade em 232 áreas cutâneas (69 casos correspondiam ao tipo "neural" da classificação do Cairo e 87 ao "lepromatoso") e realizou o estudo neuro-histológico das regiões correspondentes, utilizando o método de coloração vital pelo azul de metileno. Dos 69 casos "neurais", a sensibilidade cutânea encontrava-se perturbada em 66: em 41 destes, as três modalidades (táctil, dolorosa e térmica) achavam-se comprometidas, enquanto que nos restantes 25 casos, o tacto estava preservado. Dos 87 casos "lepromatosos", a sensibilidade cutânea (especialmente a termo-dolorosa) encontrava-se afetada em 45. Correlacionando as alterações sensitivas observadas aos achados neurohistológicos, Dastur verificou em geral concordância entre um e outro elemento; porém, em alguns casos lepromatosos nos quais foi constatado nítido envolvimento de estruturas nervosas, não haviam sido registradas alterações sensitivas apreciáveis. A riqueza de inervação era maior nas zonas de pele normal, um pouco menor nas áreas com lesões "lepromatosas" e menor ainda nas áreas com lesões "neurais". Observou também Dastur que todos os tipos de ramos nervosos cutâneos se apresentavam lesados, sendo atingidos inicialmente os mais superficiais. A sensibilidade táctil (afetada mais tardiamente que a dolorosa e térmica) estaria relacionada às Terminações nervosas perifiliculares, que se encontram dispostas num plano mais profundo que os demais tipos de terminações. Jayaraj e Chaudhury⁶² procederam recentemente ao estudo neuro-histológico dos corpúsculos de Meissner em 24 pacientes (14 de forma L e 10 de T). Nos casos tuberculóides, pronunciadas alterações estruturais dos corpúsculos foram constatadas. Nos lepromatosos iniciais, os corpúsculos se apresentavam praticamente normais, mas bacilos foram encontrados em grande número ao longo das ramificações neurofibrilares; nos casos lepro-

matosos avançados, os corpúsculos mostravam-se ligeiramente alterados, tendo sido negativa a pesquisa de bacilos.

4. DISTÚRBIOS TRÓFICOS E NEUROVEGETATIVOS — Ao lado dos distúrbios tróficos musculares, integram o quadro neurológico da lepra alterações tróficas cutâneas e ósseas, das quais as mais características são as úlceras plantares, os panarícios analgésicos e as mutilações das extremidades.

O *mal perforante plantar* pode apresentar-se como o distúrbio mais saliente no quadro clínico e a grande freqüência com que se manifesta (20% dos casos, aproximadamente) tem sido comprovada por todos os autores que se dedicaram ao assunto (Krohn⁸⁷, Bechelli e Guimarães¹⁰, Lineu Silveira¹⁰⁹, Bresani²¹ e outros). Quanto às suas localizações mais comuns, são os seguintes os dados referidos por Lechat⁷⁶, num grupo de 338 pacientes que observou: localização correspondente à epífise distal dos 2°, 3°, 4° e 5° metatársicos, 322 vezes; epífise distal do 1° metatársico e hálux, 296; borda medial do pé, 152; região do calcâneo, 102; abóbada plantar, 89; borda lateral do pé, 36. Price¹⁰⁰, que em 2.395 pacientes registrou 561 úlceras plantares, estudou pormenorizadamente as relações entre a localização das úlceras e o mecanismo da marcha, verificando a alta incidência do mal perfurante nas regiões do pé onde a pressão se faz sentir de modo mais pronunciado, acentuando, ademais, a importância da sensibilidade plantar na apreciação do peso que se exerce sobre essa região, por ocasião da marcha. Recordaremos, a propósito, que graves perturbações sensitivas (anestesia) são sempre observadas nas áreas em que surgem as úlceras, o que demonstra a participação fundamental daqueles distúrbios no desenvolvimento da síndrome úlcero-trófica.

As *lesões ósseas* (osteólise), de localização sempre distal e geralmente bilaterais, têm evolução centrípeta, atingindo progressivamente as falanges, os ossos do metatarso e metacarpo, acarretando conseqüentemente deformidades pronunciadas e típicas das extremidades. O comprometimento dos ossos do tarso é observado bem mais raramente. Em certo número de casos, as alterações ósseas acham-se estreitamente relacionadas a lesões cutâneas superficiais, tais como úlceras plantares, panarícios, sulcos ainhumoides, gangrenas; em outros, porém, desenvolve-se o processo de osteólise das extremidades sem qualquer relação com lesões cutâneas. O exame radiográfico revela atrofia concêntrica, progressiva, das falanges e ossos metatársicos e metacárpicos; o processo inicia-se na extremidade distal desses segmentos, destrói a superfície articular e progride em direção à diáfise, sem determinar qualquer reação óssea, esclerosante ou hiperplásica; os fragmentos ósseos tornam-se afilados, ponteagudos. Minuciosas observações sobre os aspectos radiológicos das lesões ósseas foram realizadas, entre outros, por Murdoch e Hutter⁹², Karaseff⁷¹, Faget e Mayoral⁴⁷, Cooney e Crosby²⁸, Barnetson⁵ e mais recentemente por Lechat⁷⁶, Faget e Mayoral⁴⁷ realizaram estudo clínico-radiológico de 505 casos de lepra e concluíram que as alterações ósseas se processam, na maioria das vezes, na lepra neural; não são resultantes da ação direta do bacilo sobre o osso, mas de natureza neurotrófica, dependendo de alterações dos troncos nervosos; surgem como manifestações relativamente tardias, em neurites de longa evolução e formas avançadas da moléstia, nas quais houve degeneração e fibrose das fibras nervosas. Na lepra lepromatosa, as lesões ósseas são raras, consistindo principalmente na formação de quistos, osteomielite, necrose, periostite e alargamento dos canais nutritivos, alterações essas conseqüentes à ação do próprio bacilo sobre o osso ou à lepra vascular das artérias nutritivas. Segundo Cooney e Crosby²⁸, três tipos de fatores, atuando conjuntamente, determinam a absorção óssea concêntrica: distúrbios circulatórios, anestesia e pressão. Barnetson⁵ assinala, a propósito dos casos que observou (em número de 107), que a atrofia concêntrica só foi notada nas falanges proximais, nos ossos metatársicos e metacárpicos; as falanges distais, embora freqüentemente reduzidas a pequenos fragmentos ósseos, não apresentavam verda-

deira atrofia concêntrica. Lechat⁷⁶, que realizou aprofundado estudo sobre as mutilações na lepra, relacionou-as a quatro tipos de fenômenos: (a) processo de origem bacilar (quistos, particularmente); (b) lesões mecânicas (osteoartrite metatarso-falangeana, dependente de perturbações musculares); (c) processo de reabsorção, dependente, até certo ponto, de distúrbios da vaso-regulação periférica; (d) superinfecção, osteíte e lesões difusas, conseqüentes a males perfurantes. Do ponto de vista radiológico, comprovou que as lesões ósseas são sempre destrutivas e que, nos pacientes lepromatosos, verifica-se alargamento dos orifícios nutrientes; que a osteoclasia, osteomalacia e descalcificação podem ser observadas; que a periostite é rara e que as lesões articulares parecem secundárias à destruição das epífises.

No que respeita à patogenia das perturbações "tróficas" ósseas, o assunto ainda não está devidamente esclarecido. Lesões medulares foram invocadas para a sua explicação; nesse sentido, não foram porém registradas observações clínico-patológicas demonstrativas e convincentes. As lesões neuríticas são em geral responsabilizadas pelo seu desenvolvimento (Dejerine e Léroir, Kroll, Jordan, Krohn e outros). Importante papel na sua produção parecem desempenhar alterações neurovegetativas; em favor desta hipótese fariam as perturbações vasomotoras e secretórias que freqüentemente acompanham, ou precedem, a instalação das lesões ósseas. Segundo Van Bogaert¹⁵, que publicou notável trabalho sobre as síndromes tróficas das extremidades, as alterações neuríticas da rede dermo-epidérmica representam fator básico no desenvolvimento da acro-osteólise; assinala, a propósito, não ser possível determinar se essas alterações "têm, sobre os vasos terminais, uma influência funcional (Ricker), ou se as desordens vasculares são a expressão de lesões diretas dos vasa-nervorum (Speransky)".

As lesões vasculares foram estudadas sobretudo por Fite^{48, 49}, que verificou o acometimento dos vasos especialmente relacionados às lesões específicas da pele; os vasos de qualquer diâmetro podem ser atingidos e a infiltração dos mais calibrosos parece processar-se através dos vasa-vasorum. Lechat⁷⁶ realizou 50 arteriografias em série, tendo verificado, como tipos principais de alterações, comunicações arteriovenosas e obstrução de condutos arteriais, lentidão da circulação e retardo no retorno venoso; as alterações vasculares ultrapassam as regiões mutiladas e parecem precedê-las. O estudo arteriográfico não permitiu, a Faget e Mayoral⁴⁷, estabelecer conclusões definidas quanto às possíveis relações entre a suplência vascular das extremidades e as lesões osteodestrutivas. Procurando esclarecer o mecanismo de produção destas lesões, Lechat⁷⁶ procedeu ainda à determinação do cálcio, fósforo, fosfatos alcalinos e proteínas séricas, não tendo obtido resultados significativos. Quanto aos dados proporcionados pela cronaximetria, verificou esse autor que podem existir distúrbios da cronaxia sem lesões ósseas radiologicamente visíveis e sem distúrbios sensitivos (anestesia); por outro lado, alguns doentes apresentavam osteólise distal, ou osteoartrite metatarso-falangeana, sem qualquer alteração cronaxica.

DISTÚRBIOS NEURO-VEGETATIVOS - *Perturbações vasomotoras* (hiperemia edemas), *térmicas locais* e *sudorais* acompanham, com freqüência, as alterações tróficas das extremidades. É de particular interesse o comportamento anormal que podem apresentar as *reações vasomotoras locais*, conforme o demonstra o teste da histamina (Rodríguez e Plantilla¹⁰³). Esta prova encontra aplicação clínica sobretudo no diagnóstico diferencial entre processos periféricos ramusculares (neurite leprosa, por exemplo) e centrais (siringomielia)¹⁰⁶, visto como nos primeiros não se produz o eritema reflexo característico (resposta "incompleta", ou anormal), enquanto que nos últimos a resposta é "completa", normal (tríplice reação de Lewis).

A *termometria cutânea* foi investigada por Lechat⁷⁶, que obteve resultados não bem definidos; comprovou, entretanto, nas zonas em que existiam distúrbios sensitivos, e sobretudo nos casos com mutilações, diferenças de temperatura entre pontos vizinhos muito mais consideráveis do que em indivíduos sãos

ou em pacientes Hansenianos sem anestesia. A *oscilometria*, praticada pelo mesmo autor em 63 pacientes, determinou resultados inconcludentes.

Distúrbios sudorais — A anidrose constitui um dos mais precoces e freqüentes sintomas da moléstia, podendo mesmo preceder a anestesia; pode ser evidenciada pela prova da pilocarpina (Jeanselme, Giraudeau e Bureau⁶⁴; Dubois e Degotte⁴¹; Contreras³⁰) ou pela prova da acetil-beta-metil-colina (mecolil), preconizada por Arnold³. Neste método, é utilizada solução aquosa desta substância (0,1 cc), em injeção intradérmica, na margem da lesão cutânea; a visualização da secreção sudorípara é reconhecida através da mistura iodo-amido. Cossermelli e cols.^{31, 32} empregaram o mecolil através da ionização em 114 pacientes de lepra com lesões cutâneas, concluindo que é uma prova de alta sensibilidade, de técnica simples e que encontra indicação absoluta nas lesões eritematosas.

As reações pilomotoras e sudoral à injeção intradérmica de acetilcolina ou, especialmente, de picrato de nicotina (0,1 cc de solução a 1:100.000) encontram-se, segundo Arnold⁴, abolidas nas lesões leprosas e áreas contíguas; deve-se entretanto fazer uma ressalva na interpretação da prova em determinados casos, visto que a resposta a essas injeções não é invariavelmente observada na pela normal, estando mesmo freqüentemente ausente na região da face. Rothman (citada por Arnold) demonstrou que as reações pilomotoras e sudoral, da mesma forma que as reações vasomotoras, produzem-se por reflexos de tipo axônico, que desaparecem nos processos de denervação conseqüentes a lesões pós-ganglionares.

5. REFLEXOS — Os *reflexos profundos* habitualmente pesquisados na prática neurológica (patelar, aquileu, estílorradial, bicipital e tricípital) se apresentam freqüentemente com características normais, o que é compreensível, uma vez que suas vias (aférente e eferente) não são ordinariamente envolvidas pelo processo neurítico, cujas preferências para os nervos ulnar, mediano e peroneu comum já foram salientadas. A hipo ou arreflexia profunda pode entretanto ser observada nas formas difusas, plurineuríticas e radículo neuríticas. Por outro lado, a hiperatividade dos reflexos profundos é muitas vezes observada, notadamente por ocasião dos episódios reacionais da moléstia. Alguns autores interpretaram-na como significativa, em determinados casos, de acometimento medular (Barraquer⁶, Roger, Blin¹⁴, Hudelo e colaboradores⁶¹) mas deve-se notar que, no comum dos casos, ela não se acompanha das outras manifestações características de lesão piramidal; ademais, faltam, conforme referimos, verificações anatômicas convincentes nesse sentido.

O *reflexo cutâneo-plantar* se encontra, numerosas vezes, diminuído ou abolido, em razão da ocorrência freqüente de hipo ou anestesia na área de excitação do reflexo. Noutros casos, perturba-se a interpretação da resposta, em virtude da paralisia do nervo peroneu comum, ou da atrofia dos músculos plantares ou ainda das deformidades digitais. A resposta em extensão foi observada por Krohn⁸⁷ em três pacientes. Mesmo nos casos em que esta resposta possa representar o verdadeiro sinal de Babinski, há que considerar a possibilidade da lesão piramidal não se relacionar à leprose e sim a processo central de outra natureza. Êste mesmo reparo deve ser feito, aliás, em relação a outras alterações inabituais da refletividade e de outras funções na lepra e que requerem, pelas razões expostas, o máximo cuidado em sua interpretação.

Levit⁷⁹, em 50 pacientes examinados, verificou hipo ou arreflexia profunda em 20% dos casos e hiperreflexia (especialmente patelar) em 70%. Encontrou o sinal de Babinski em 8 casos e a extensão permanente do hálux em 5; num dos casos, associava-se ao sinal de Babinski resposta em flexão do membro inferior ipsolateral; em dois casos verificou ainda dono das rótulas e, em outros dois, clono dos pés; no domínio dos pares cranianos, assinalou alterações dos reflexos pupilares em 36% dos casos (hipo ou arreflexia) e do reflexo faríngeo em 76% (diminuição ou abolição). A hipo ou arreflexia profunda foi observada por Bresani²¹ em grande número de pacientes (76,5% dos casos examinados).

Baseia-se nos dados clínicos e em exames complementares.

(a) *Dados clínicos* — As lesões cutâneas são de aspecto muito variado (máculas eritematosas e/ou discrômicas, alopecias, tubérculos, nódulos, placas, eritemas e infiltrações difusas, esclerose e ulcerações, bôlhas) e, quando presentes, facilitam grandemente o estabelecimento do diagnóstico.

No tocante às *manifestações neurológicas*, as mais expressivas são, a nosso ver: a hipertrofia dos nervos periféricos e de seus ramos superficiais; as alterações sensitivas, essencialmente caracterizadas pelo acometimento das sensibilidades exteroceptivas e pela topografia neuro-ramuscular ou troncular; os distúrbios amiotrófico-paralíticos, dependentes sobretudo do envolvimento dos nervos ulnar, mediano e peroneu comum; a paralisia facial, freqüentemente de tipo dissociado, com predileção para os músculos orbicular das pálpebras, supracliliar e frontal, atingindo-os uni ou bilateralmente; a anidrose, a alopecia e a arreflexia vasomotora (ausência de eritema reflexo à prova da histamina); as ulcerações plantares e as alterações ósseas (atrofia concêntrica e progressiva) responsáveis pelas mutilações das extremidades. As indicações fornecidas pela anamnese (por exemplo, a convivência com hansenianos) e determinados exames subsidiários (provas da pilocarpina, mecolil, histamina, acetilcolina ou picrato de nicotina), poderão contribuir positivamente para a exata interpretação dos dados clínicos.

(b) *Exames complementares: 1. Exame bacteriológico* — Dois tipos de lepra, o tuberculóide e o indeterminado, são praticamente negativos à bacterioscopia. Nos casos lepromatosos é habitual encontrar-se o bacilo de Hansen nas lesões cutâneas e/ou no muco nasal; pode no entanto ser necessária a repetição dos exames, principalmente nos casos iniciais ou moderados, para a evidenciação do bacilo. Também no grupo "borderline", o bacilo pode ser encontrado nas lesões (e às vezes no muco nasal), bem menos freqüentemente, porém, que no tipo lepromatoso.

O achado do *Mycobacterium leprae*, confirmará, pois, a suspeita clínica; a negatividade do exame entretanto não a infirma. Quando o doente apresenta lesões cutâneas de lepra, a colheita será feita de preferência a seu nível. Caso contrário, ela se realizará por fricção ou raspagem da mucosa nasal ou por escarificação de pontos da pele sem lesão clínica aparente, na presunção de que se trate de caso de lepra lepromatosa "difusa"; nesta, apesar de serem as manifestações dermatológicas às vezes muito discretas, os germes podem encontrar-se francamente disseminados por toda a dorme, inclusive na mucosa nasal. Como exemplo de dois locais apropriados para essa colheita, podem citar-se o lóbulo da orelha e a região olecraniana.

2. *Lepromino-reação de Mitsuda* — Como já foi referido, a reação de Mitsuda é positiva em cerca de 80% dos adultos sãos. Uma reação positiva ou negativa em caso de processo neurítico, não oferece, pois, contribuição diagnóstica. Se a etiologia leprosa da neurite é assegurada por outros elementos, clínicos e laboratoriais, a reação de Mitsuda torna-se útil para o diagnóstico do tipo da doença. A positividade da reação indica tratar-se em geral, de neurite tuberculóide; ela é particularmente intensa e constante no imprópriamente chamado "abscesso de nervo". A negatividade da reação pode corresponder à neurite lepromatosa, "borderline" e, em parte, à indeterminada.

Com estas ressalvas, é ainda possível dar-se alguma atenção diagnóstica à reação de Mitsuda, em circunstâncias especiais. Sabendo-se, por exemplo, que a reação é geralmente negativa na infância, a sua positividade em uma criança com processo neurítico suspeito de lepra sugerirá tratar-se de lepra tuberculóide do nervo; inversamente, um achado histopatológico tuberculóide no nervo, acompanhado de lepromino-reação negativa levantará dúvidas quanto à natureza leprosa do processo.

3. *Exame histopatológico* - A biópsia de nervo^{44, 119} é um método ao qual se deve recorrer nos casos duvidosos, pois poderá fornecer indicações de valor decisivo para o estabelecimento do diagnóstico. Deverá ser praticada em nervo cutâneo adequadamente escolhido, e de acordo com técnica rigorosa. A presença de bacilos atestará a etiologia hanseniana do processo neurítico; este, conforme as alterações estruturais observadas, será então classificado no tipo lepromatoso ou no grupo "borderline", raramente incluindo-se no grupo "indeterminado com bacilos". Nos casos em que se evidenciam estruturas tuberculóides, inflamatórias simples ou apenas processo degenerativo ou fibrose do nervo, o diagnóstico afirmativo de lepra (tuberculóide, indeterminada ou residual) oferecerá muito maior dificuldade, dependendo então da apreciação de outros dados, especialmente os de ordem clínica. Justamente em tais condições, patenteia-se a importância considerável dos conhecimentos clínico-neurológicos para a elucidação diagnóstica.

TERAPÊUTICA

A terapêutica moderna da lepra data apenas de 18 anos, com a introdução das sulfonas, e se baseia hoje nesses medicamentos, assim como nas tiossemicarbonas, derivados da tiouréia e ciclosserina.

Consegue-se evitar, hoje, que a grande maioria de casos iniciais evolua para os aspectos mais graves da doença; número apreciável de casos lepromatosos francos têm suas lesões melhoradas, com decréscimo gradual da massa de germes que abrigam. Contudo, esses efeitos são lentos, sujeitos a recidivas após suspensão, às vezes mesmo durante a administração das drogas; são relativamente numerosos os pacientes que não toleram ou não se beneficiam com a medicação. O efeito sobre o germe e sobre as estruturas histopatológicas é ainda mais lento e incerto. Há, portanto, muito que pesquisar e progredir nesse terreno. Particularmente má é a posição das manifestações nervosas sob esse ponto de vista. Os relatórios terapêuticos mais otimistas são quase unânimes quanto ao valor praticamente nulo da terapêutica com relação às perturbações sensitivas e trófico-motoras, o que, de resto, seria de esperar. Poderia, no entanto, agir a medicação preventivamente, impedindo a instalação de lesões neuríticas? Muitos estudos comparativos e observações de doentes longamente tratados serão necessários, mas, ao menos teoricamente, pode-se prever que a resposta seja afirmativa. É compreensível que a melhoria clínica e a bacteriostase das lesões iniciais, freqüentemente conseguida, impeça, ou pelo menos dificulte a invasão progressiva das bainhas conjuntivas dos troncos nervosos. Quando, porém, essa invasão já se tenha dado, difícil se torna fazer previsões. Muitos casos com manifestações neuríticas caracterizadas por dor e espessamento podem melhorar sob tratamento sulfônico (Lowe⁸³).

Outros porém — e esta é uma circunstância particularmente difícil para o clínico — passam a apresentar sintomatologia neurítica durante o tratamento e, pelo menos aparentemente, como consequência deste, coincidindo aliás, muitas vezes, com a melhoria dos sintomas cutâneos e da bacterioscopia. Trata-se de efeito paradoxal que parece depender da involução, sob terapêutica, dos infiltrados neurais, que seriam substituídos por tecido cicatricial ainda mais lesivo para o nervo. Estas piores neuríticas também se observam durante os episódios reacionais agudos e subagudos que incidem na lepra, às vezes como consequência presumível da instituição da terapêutica ativa.

É compreensível pois, a dificuldade técnica e moral de qualquer decisão, favorável ou contrária ao tratamento de caso com lesões neuríticas. Por eventual agravamento, poderia ser responsabilizado o médico, quer este tenha indicado ou contra-indicado a medicação. É esta uma questão em aberto que merece o mais amplo debate, com vistas a uma solução terapêutica e ética.

TRATAMENTO SINTOMÁTICO - Os estados reacionais agudos, causadores de muitas neurites súbitas, encontram hoje corretivo bastante eficaz nos hormônios adrenocorticotrópicos e corticosteróides; nas reações agudas ameaçadoras para o nervo ou nas neurites declaradas, o tratamento hormonal encontra, pois, aplicação. Contudo, as conhecidas contra-indicações da corticoterapia prolongada tornam difícil seu emprego adequado nas reações prolongadas e subintrantes, comuns na lepra lepromatosa. Outras medicações gerais das neurites, agudas ou crônicas, incluem os mais variados anti-histaminicos, anti-espasmódicos, vasoconstritores, antipermeabilizantes vasculares, hipossensibilizantes, analgésicos, sedativos, atarácicos e mesmo substâncias de utilização empírica; encontram-se na literatura os resultados mais variáveis com referência ao emprego desses diversos tipos de medicamentos.

A intervenção sôbre o nervo — fisicoquímica ou cirúrgica — tem sido indicada para as neurites dolorosas graves e rebeldes. Propõe-se a infiltração perineural e intraneural de hidrocortisona, de procaina, da mistura desta com sulfato de amônio, de outras misturas anestésicas (Simmonard), de hialuronidase (Wilkinson e colaboradores) ou em mistura com procaina (Garrett). A diatermia, radioterapia e sonoterapia podem ser úteis nos surtos dolorosos das neurites hipertróficas. Para as amiotrofias e paralisias, recomendam-se massagens, reeducação motora e eletroterapia.

A intervenção cirúrgica encontra indicação especialmente nos casos em que os fenômenos dolorosos são predominantes; consiste ela na descapsulação do nervo (Lowe ⁸²) no sentido de aliviar a compressão e na dissociação longitudinal de suas fibras (Silveira 198, 110). Diez ³⁸, além da descapsulação e dissociação longitudinal, transpõe o nervo cubital da goteira epitrocleana para um tonel aponeurótico artificial, evitando assim a rigidez das superfícies ósseas. Intervenções semelhantes se realizam no ciático poplíteo externo, à altura da cabeça do perônio, embora Joseph ⁶⁹ a julgue insatisfatória, a não ser em casos iniciais. Grande avanço foi observado no setor da cirurgia reparadora e ortopédica no sentido da correção das deformações e incapacidades funcionais consequentes às neurites trofomotas. Brand ¹⁹ refere 15 tipos de intervenções cirúrgicas de rotina e numerosas medidas fisioterápicas e ortopédicas para correção de deformidades leprosas das mãos e recuperação de movimentos necessários ao trabalho e à vida social. Estes trabalhos de Brand, assim como as técnicas de Stiles-Bunnell, Fowler, Riordan e outros são recomendados pelo último Congresso Internacional de Leprologia ²⁹ (Tóquio, 1958) para o alívio e correção das neurites dolorosas, deformações e paralisias.

RESUMO

A ação patogênica de *Mycobacterium leprae* se deve à invasão gradual do tecido conjuntivo, pelo qual tem marcada afinidade, e à reação, extremamente variável em tipo, intensidade e extensão, que o organismo opõe àquela invasão. Do conjuntivo da derme, que se presume local habitual de implantação, o germe principia sua lenta marcha invasora, atingindo as estruturas nervosas contíguas, isto é, as terminações e ramúsculos periféricos. Destas lesões iniciais, resultam as primeiras manifestações clínicas, tais como alterações dos reflexos sudoral, vasomotor, distúrbios das sensibilidades térmica, dolorosa e tátil, hipotricose e hipopigmentação. Máculas hipocrômicas ou eritemato-hipocrômicas, acompanhadas de anidrose, alopecia e arreflexia vasomotora são muitas vezes observadas; contudo, as lesões ramusculares podem desenvolver-se com o mínimo, ou mesmo ausência, de alterações apreciáveis para o dermatologista.

As lesões invadem gradualmente as terminações e ramúsculos nervosos periféricos, propagando-se às áreas vizinhas, assim como ao tecido conjuntivo dos troncos nervosos (neurite ascendente). Por outro lado, a possibilidade de desenvolvimento, por via hematogênica, de focos inflamatórios metastáticos nos

nervos é aceita por muitos pesquisadores. Assim, as neurites de tipo ramuscular ou troncular, representam, essencialmente, o substrato anátomo-patológico da neuroleprose.

Do ponto de vista histológico, observa-se de início, geralmente, uma estrutura inflamatória simples, linfo-histiocitária, que poderá evoluir no sentido de uma estrutura lepromatosa, tuberculóide ou dimorfa, conforme a reação oposta pelo organismo. Episódios reacionais agudos e subagudos podem acarretar agravamento súbito das perturbações neurológicas preexistentes ou mesmo promover o seu aparecimento.

A classificação atualmente aceita das "formas" da moléstia adota como fundamentais o grupo Indeterminado (I), o tipo Lepromatoso (L), o tipo Tuberculóide (T) e o grupo transicional, Dimorfo (D) ou "Borderline" (B).

O *quadro neurológico da lepra* é composto de distúrbios sensitivos, motores, tróficos e neurovegetativos, aos quais freqüentemente se associa hipertrofia dos nervos periféricos. O polimorfismo das manifestações neurológicas, os múltiplos aspectos determinados pelo agrupamento dos sintomas e sinais, permitem distinguir várias formas clínicas: sensitivas (formas predominantemente algicas, formas anestésicas), amiotrófico-paralíticas, úlcera-mutilantes e outras.

O diagnóstico baseia-se nos dados clínicos e em exames complementares.

Dados clínicos — As *lesões cutâneas* são de aspecto muito variado (maculas eritematosas e/ou discrômicas, alopecias, nódulos, tubérculos, placas, eritemas e infiltrações difusas) e contribuem grandemente para o estabelecimento do diagnóstico. No tocante às *manifestações neurológicas*, as mais expressivas são: a hipertrofia dos nervos periféricos e de seus ramos superficiais; as alterações sensitivas, caracterizadas sobretudo pelo acometimento das sensibilidades exteroceptivas e pela topografia neuro-ramuscular ou troncular; os distúrbios amiotrófico-paralíticos, conseqüentes ao envolvimento dos nervos ulnar, mediano e peroneu comum; a paralisia facial, freqüentemente de tipo dissociado, com predileção para os músculos orbicular das pálpebras, superciliar e frontal, atingindo-os uni ou bilateralmente; a anidrose, a alopecia e a arreflexia vaso-motora (ausência de eritema reflexo à prova de histamina); as ulcerações plantares e as alterações ósseas (atrofia progressiva e concêntrica) responsáveis pelas mutilações das extremidades. As indicações fornecidas pela anamnese e determinados exames subsidiários (prova da pilocarpina, do mecolil, da histamina) poderão contribuir de maneira apreciável para a exata interpretação dos dados clínicos.

Quanto aos *exames complementares*, são analisados os resultados proporcionados pelo exame bacterioscópico, pela lepromino-reação de Mitsuda e pelo exame histopatológico.

As considerações finais do trabalho são relativas à terapêutica da neurite Hanseniana, sendo apreciados os resultados do emprêgo das sulfonas e outros medicamentos, assim como o tratamento sintomático das principais perturbações neurológicas.

SUMMARY

Neural involvement in leprosy

The pathogenetic action of the *Mycobacterium leprae* is due to the gradual invasion of the connective tissue and to the extreme diversity in type, intensity and extension of the reaction opposed by the host. From the presumed dermal site of implantation, the micro-organism gains slowly the contiguous nervous branches and nerve-endings; these early lesions are responsible for the early clinical signs and symptoms such as changes of sweating, vasomotor and pilomotor reflexes, of hair-growth and pigmentation, as well as distur-

bances of cutaneous sensation to temperature, pain and touch. Hypochromic and/or erythematous macules, with hair loss, anhidrosis, non-responsive to vasomotor stimuli are often observed; however the injuries of the peripheral nerve-fibers may develop with a minimum or even absence of dermatological changes.

The lesions may also gradually and centripetally invade the connective tissue of the nervous trunks ("ascending neuritis"); hematogenous bacterial emboli infecting the nerves have been admitted by some authors. Neural leprosy is, therefore, essentially a neuritis, with involvement of the trunks and/or the peripheral nervous branches.

The early microscopic changes are a lympho-histiocytic inflammation which may progress, according to host resistance, to a lepromatous, tuberculoid, or dimorphous ("borderline") infiltrate. Acute and sub-acute reactions may suddenly aggravate previous neural symptoms or even be the cause of their beginning.

Two types, lepromatous and tuberculoid, and two groups, indeterminate (initial) and dimorphous ("borderline"), are the present classes of the disease, based on biological concepts. Neural localizations, once the main element for classification, is now only a factor for further subdivision of all those primary classes.

The neurological picture of leprosy is composed by sensory, motor, trophic and neurovegetative disturbances, usually accompanied by hypertrophy of peripheral nerves. Varied grouping of symptoms and signs lead to different clinical forms.

Diagnosis is based on clinical and laboratory data.

Clinical data — Skin lesions are varied (erythematous and/or dischromic macules and plaques, tubercles, nodules, alopecia, diffuse infiltrations and erythemas) and contribute greatly for the diagnosis. As regards the neurological picture, the most striking disturbances are: thickening of the peripheral nerves; sensory impairment, characterized especially by the involvement of the exteroceptive sensations, exhibiting a peripheral nerve distribution; weakness and atrophy in the muscles innervated by the ulnar, median and peroneal nerves; unilateral or bilateral facial paralysis, usually of the dissociated type, involving particularly the muscles of the upper half of the face (orbicularis oculi, corrugator and frontalis); anhidrosis, alopecia and vasomotor disturbances; perforating ulcers of the feet and osseous changes (progressive and concentric atrophy) leading to deformities and mutilation of the extremities.

Anamnestic data and subsidiary tests (pilocarpine, mecholyl, histamine) may help substantially in the interpretation of clinical symptoms.

Laboratory data afforded by bacterioscopy, lepromin test and histopathology are discussed.

The report ends with considerations about the therapy of neural leprosy by sulfonamides and other drugs and the symptomatic management of the main neurological disturbances.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDRE, M. J. — Sur la lèpre syringomyélique. *J. Beige Neurol. Psych.*, 40:466-481, 1940.
2. ARGENTA, G. — Aspetti neurologici, psicologici e psicopatologici del Morbo da Hansen. (Contributo clinico-nosográfico su 75 cast). Napoli, Ed. Calia, 1961.
3. ARNOLD, H. L. — The intradermal mecholyl test for anidrosis; a diagnostic aid in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 16:335-347, 1948.

4. ARNOLD, H. L. — The pilomotor response to intradermally injected nicotine: an aid in excluding the diagnosis of leprosy. *Int. J. Lepr.*, **21**:169-172, 1953.
5. BARNETSON, J. — Osseous changes in neural leprosy. *Acta Radiol. (Stockholm)*, **34**:47-56 (e 57-64), 1950.
6. BARRAQUER, L. — Contribution à la symptomatologie du système périphérique. *Nouv. Iconog. Salpêt.*, **27**:125-174, 1914-1915.
7. BARRAQUER FERRÉ, L.; CRUZ, I. G. & VENDRELL, E. C. — Tratado de Enfermedades Nerviosas. Salvat Ed., **1**:304-321, 1936.
8. BASOMBRIO, G. — Los trastornos objetivos de la sensibilidad en las manifestaciones cutaneas de la lepra. *Rev. Arg. Dermato-Sifil.*, **20**:209-222, 1936.
9. BASOMBRIO, F. & POCH, G. — Anestesia pós-traumática: su importancia para no fundamentar el diagnostico de lepra. *Leprologia*, **1**:93-95, 1956.
10. BECHELLI, L. M. & GUIMARÃES, J. S. — O mal perforante na lepra: estudo clínico. *Rev. Bras. Leprol.*, **6**:207-216 (n.º especial), 1938.
11. BERNALES, J. V. & CAMPOS, J. R. C. — Lepra lepromatosa, de comienzo puramente nervioso. *Rev. de Neuro-Psiqu. (Lima)*, **7**:191, 1944.
12. BEURMANN et GOUGEROT — Paralysies radiales lépreuses. *Nouv. Iconog. Salpêt.*, **23**:90-91, 1910.
13. BEURMANN et GOUGEROT — Forme sensitive, douloureuse, de la polynévrite lépreuse (mode de début de la lépre). *Bibl. Int. Lepra*, **7**:64-69, 1908.
14. BLIN, J. — Un cas de lépre mixte accompagnée de signes d'irritation pyramidale. Tese de Paris, Ed. Blanchard, 1926.
15. BOGAERT, L. V. — Essai de classement et d'interprétation de quelques acro-ostéolyses mutantes et non mutantes actuellement connues. *Acta Neur. Psych. Belgica*, **53**:90-115, 1953.
16. BOSCO, I. & TAGLIAVIA, B. — Studio seriato istologico del midollo spinale in un caso do lepra nervosa deformante a vaste lesioni periferiche. *Rif. Med.*, **55**:460, 1939.
17. BOSQ, P. — Diagnostico histologico de las neuritis leprosas mediante la biopsia. *Rev. Arg. Dermat.*, **20**:223-243, 1936.
18. BRACE, D. — Neuralgias leprosas. *Sem. Méd.*, **99**:624-627, 1951.
19. BRAND, P. W. — The place of physical medicine and orthopaedic surgery in leprosy. *Leprosy Rev.*, **25**:5-10, 1954.
20. BRAND, P. W. — Temperature variation and leprosy deformity. *Int. J. Leprosy*, **27**:1-7, 1959.
21. BRESANI SILVA, F. — Síndrome neural en lepra. Su studio en 400 casos. Tese, Lima (Perú), 1956.
22. CARAYON, A.; LANGUILLON, J. & BOURREL, P. — Aspects neurologiques inhabituels de la main du lépreux. *Rev. Neurol.*, **104**:450-452, 1961.
23. CHATTERJI, S. N. — Thickened nerves in leprosy in relation to skin lesions. *Int. J. Leprosy*, **1**:283-292, 1933.
24. CHATTERJI, S. N. — Neural affections in leprosy and their diagnosis, pathology and treatment. *Int. J. Leprosy*, **5**:329-341, 1937.
25. CHATTERJI, S. N. — The mechanism of the neural signs and symptoms of leprosy. *Int. J. Leprosy*, **23**:1-18, 1955.
26. CHEW, B. — Trigeminal Pain due to leprosy. *Brit. Med. J.*, **1**:172 (3 Fev.). 1940.
27. COLLOMB, H. Y SALLES, P. — Névrite hansénienne. *Presse Med.*, **65**:2216-2219, 1957.
28. COONEY, J. P. & CROSBY, E. H. — Absorptive bone changes in leprosy. *Radiology*, **42**:14-19, 1944.

29. VII Cong. Intern. Leprol., Tóquio, 1958, *In Int. J. Leprosy*, **26**:379-380, 1958.
30. CONTRERAS, F. — Las alteraciones de la sudoracion en el diagnostico de la lepra. V Cong. Int. Lepra, Cuba, 1948, p. 456-458.
31. COSSERMELLI, W.; OKUMURA, M. & SILVA, R. P. — Resultados da ionização da Acetil-beta-metil-colina em 114 casos de lepra. *Rev. Med. (São Paulo)*, **38**:39-42, 1954.
32. COSSERMELLI, W. & SILVA, R. P. — Ionização da acetil-beta-metil-colina nas lesões tegumentares da lepra. *Rev. Bras. Leprol.*, **21**:89-132, 1953.
33. DANIELSSEN, D. C. & BOECK, W. — *Traité de la spédalshed on éléphan-tiasis des grees.* Paris, Ed. Ba lière, 1848.
34. DASTUR, D. K. — Cutaneous nerves in leprosy. The relationship between histopathology and cutaneous sensibility. *Brain*, **78**:615-633, 1955.
35. DECOUD, A. C. — Comparative study of the nerve branches of the skin in tuberculoid and lepromatous leprosy. *Int. J. Leprosy*, **16**:451-458, 1948.
36. DEHIO, K. — On the lepra anaesthetica and the pathogenetical relation of its disease appearances. *Lepra-Confer.*, Berlin, **2**:85-92. 1897. *Leprosy India*. **24**:78-83, 1952.
37. DEJERINE & LELOIR, H. — Recherches anátomo-pathologiques et cliniques sur les altérations nerveuses dans la lepre. *Arch. Physiol. Normale Path.*, **8**:1015-1028, 1881.
38. DEJERINE, J. — *Semiologie des affections du Système Nerveux.* Paris, Masson Ed., 1926, p. 936, 938, 939..
39. DIEZ, L. F. — Contribución al estudio del tratamiento quirúrgico de la nevrite leprosa del nervio cubital. *An. Cir. (Rosario)*, **8**:97-125, 1942.
40. DINIZ, O. — Calcinose circunscrita de nervos em um caso de lepra tuberculóide. *Arq. Min. Lepr.*, **5**:67-71, 1945.
41. DUBOIS, A. & DEGOTTE, J. — Le test 8 la pilocarpine dans le diagnostic des macules lepreuses. *Ann. Soc. Beige Med. Trop.*, **18**:421-427, 1938.
42. DUBOIS, A. & RADERMECKER, M. A. — Valeur de la chronaxie comine méthode de diagnostic précoce des formes nerveuses de la lépre. *Rev. Beige Path. Med. Expér.*, **21**:108-118, 1951.
43. Editorial. The affection of the peripheral nerves in leprosy. *Leprosy India*, **24**:35-95, 1952.
44. Editorial. Nerve biopsy: a symposium. *Int. J. Lepr.*, **21**:242-249, 1953.
45. ESPOSEL, F. — Da sensibilidade geral na lepra. Tese — Fac. Med. R. Janeiro, 1913.
46. ESPOSEL, F. — Considerations sur la lépre au Brésil. *L'Encéphale*, **22**:706709, 1927.
47. FAGET, G. H. & MAYORAL, A. — Bone changes in leprosy; a clinical and roentgenologic study of 505 cases. *Radiology*, **42**:1-13, 1944.
48. FITE, G. L. — The vascular lesions of leprosy. *Int. J. Lepr.*, **9**:193-202, 1941.
49. FITE, G. L. — Leprosy from the histologic point of view. *Arch. Path.*, **85**:611-644, 1943.
50. FITE, G. L. — The pathology and pathogenesis of leprosy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **54**:28-33, 1951.
51. FRITSCHI, E. P. — The pattern of sensory loss in leprosy and its significance in the pathogenesis of leprotic neuritis. *Leprosy Rev.*, **27**:151-161, 1956.
52. GARCIA, D. E. — Un caso de lepra nerviosa con tardias manifestaciones dermatological. *Rev. Arg. Neur. y Psiq.*, **45**:153-158, 1939.
53. GEHR, E. & STOLZE, E. — Cit. por Even Paz, Z. & Sagher, F. — *Dermatologia*, **120**:320, 1960.

54. GRIEBEN, L. — Contribution al estudio de la lepra del sistema nervioso central: abscesso lepromatoso cerebral. An. Neurocirurgia (B. Aires), p. **93**-107, 1958.
55. GRIECO, V. — Estudo clínico e histológico de um caso de nevrite hanseniana tuberculóide com caseificação e ulceração (abscesso de nervo). Rev. Bras. Leprol., **4**:151-201, 1936.
56. GRIECO, V. — Aspectos histológicos das nevrites na lepra. Rev. Bras. Leprol., **4**:271-405, 1936.
57. HANON, J. L. — Anestesia segmentaria de origem leproso. Sem. Med., **41**:674-680, 1934.
58. HANSEN, G. A. & LOOFT, C. — Leprosy in its clinical and pathological aspects. Bristol Weight, 1895. Trad. Rev. Bras. Leprol., **10**:91-107, 209-219, 337-345, 433-454, 1942.
59. HASSIN, G. B.; BURKE, G. & NUZUM, J. — Leprosy or syringomyelia? J.A.M.A., **85**:235-238, 1915.
60. HESSE, J. — Contribution a l'étude des troubles nerveux de la lépre. These. Fac. Med., Paris, 1934.
61. HUDELO, MOUZON & DUHAMEL — Sur un cas de lépre nerveuse avec tremblement et symptomes de la série spasmodique. Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, **50**:971-976, 1926.
62. JAYARAJ A. P. & CHAUDHURY, D. S. — Studies on the neuro-histological changes in the Meissner Corpuscle in leprosy. Leprosy Rev., **32**:153-157, 1961.
63. JEANSELME, E. & MARIE, P. — Sur les lesions des cordons postérieurs dans la mane des lépreux. Rev. Neurol., **8**:751, 1898.
64. JEANSELME, E.; GIRAudeau, R. & BUREAU, Y. — De l'exploration de la fonction sudorale au niveau des manifestations tégumentaires de la lepre par la méthode de lionization de pilocarpine. Bull. Soc. Franc. Dermat. Syph., **38**:139-148, 1929.
65. JEANSELME, E. — La Lépre. Paris, Doin, Ed., 1934.
66. JOSEPH, J. — Foot-drop in leprosy. Antiseptic, 54:615-618, 1957. Int. J. Leprosy, **27**:91, 1959.
67. JULIÃO, O. F. — Contribuição para o estudo do diagnóstico clínico da lepra nervosa. Tese - Fac. de Medicina de São Paulo, 1945.
68. JULIÃO, O. F. — Les elements du diagnostic de la lépre nerveuse. Med. Min. (Bare.), **8**:349-359, 1950.
69. JULIÃO, O. F. & SAVOY, C. V. — Eletrodiagnóstico na lepra. Rev. Bras. Leprol., **10**:273-302, 1942.
70. KALINDERO, N. — De la lépre anesthésique. Lepra-Confer., Berlin, 1897, v. 3, p. 357-383.
71. KARASEFF, J. — Aspect radiographique des manifestations osteoarticulaires dans la lépre. J. Radiol. d'Elétr., **20**:373-382, 1936.
72. KHANOLKAR, V. R. — Studies in the histology of early lesions in leprosy. Leprosy India, **24**:62-77, 1952.
73. KHANOLKAR, V. R. — Diagnosis of leprosy. Lepr. Review, **32**:158-166, 1961.
74. KROLL, M. — Los síndromes neuropatológicos. Barcelona, Ed. Modesto Uron, 1931.
75. LAI, SHANG-HO. — On the value of superficial nerve hypertrophia in the diagnosis of leprosy. Int. J. Lepr., **18**:548-549, 1950.
76. LECHAT, M. — Étude des mutilations lépreuses. Bruxelles, Ed. Arscia. Paris, Masson, 1961.
77. LELOIR, H. — Traité pratique et théorique de la lépre. Paris, Ed. Delahaye et Lecresnier, 1886.

78. LESAGE et THIERCELIN — Note sur un cas de lépre anesthésique. *Bibl. Int. Lepra*, **2**:118-120, 1902.
79. LÉVIT, L. — Aspectos neurológicos de la lepra. *Rev. Neur. B. Aires*, **10**:1265, 1945.
80. LÉVY, F. — Un cas de primo-infection lépreuse du réseau nerveux cutané. *Gaz. HOP.*, **123(49-50)**:634-636, 1950.
81. LOWE, J. — A further note on nerve abscess in leprosy. *Int. J. Leprosy*, **2**:301-304, 1934.
82. LOWE, J. — Surgical removal of the sheath of ulnar nerve in severe leprosy neuritis. *Leprosy India*, **11**:44-52, 1939.
83. LOWE, J. — The sulfone treatment of tuberculoid leprosy. *Int. J. Leprosy*, **18**:457-468, 1950.
84. LOWELL, L. A.; PUCHOL, J. R. & PEREZ, A. P. R. — Aportacion al conocimiento histopatológico del sistema nervioso periférico en la lepra. V Congr. Int. Lepra, Cuba, 1948, p. 1213-1221.
85. MITSUDA, K. & OGAWA, M. — A study of one hundred and fifty autopsies on cases of leprosy. *Int. J. Leprosy*, **5**:53-60, 1937.
86. MOLINA, R. J. — Sobre un caso de lepra anestésica a predominio de pares craneales. *Rev. Med. (Cordoba)*, **24**:666-671, 1936.
87. MONRAD-KROHN, G. H. — The neurological aspect of leprosy. Christiania, 1923.
88. MONTEL, L. R. — Lépres nerveuses pures dermatologiquement asymptomatiques. Lépres minimales. Précession des lésions nerveuses sur les symptômes cutanés. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **45**:749-757, 1952.
89. MOREIRA, J. — Formas benignas de leprose nervosa. *Arq. Bras. Med.*, **1**:157-164, 1911.
90. MUIR, E. & CHATTERJI, S. N. — Leprous nerve lesions of the cutis and subcutis. *Int. J. Leprosy*, **1**:129-148, 1933.
91. MUIR, E. & CHATTERJI, S. N. — A study of nerve leprosy. *Indian. J. Med. Res.*, **24**:119-138, 1936-1937.
92. MURDOCH, J. R. & HUTTER, H. J. — Leprosy: a Roentgenological survey. *Int. J. Leprosy*, **3**:339-344, 1935.
93. MURDOCH, J. R. — Thickening of superficial nerves as a diagnostic sign in leprosy. *Int. J. Leprosy*, **17**:1-12, 1949.
94. NISHIURA, M.; HARADA, N. & IMAEDA, T. — Electron microscopy of ultra-thin sections of lepromatous peripheral nerves. *Int. J. Leprosy*, **25**:323-327, 1957.
95. NONNE — Diagnose delle manifestazioni nervose delle lepra anestésica. (Resumo). *Rif. Med.*, **20**:1141, 1904.
96. PARDO-CASTELLO, V.; TIAN, F. R. & PIREYRO, R. — Nerve lesions of leprosy. *Arch. Dermat. Syph.*, **55**:783-792, 1947.
97. PESSIN, J. & KITTLE, C. F. — Peripheral neuropathy in neural leprosy. *Arch. Neur. Psychiat.*, **60**:288-296, 1948.
98. PIATNIZKY, N. N. & SCHAKHNOVITCH, R. A. — A clinical and neuropathic report of a case of lepra mixta. *Arch. Neur. Psychiat.*, **20**:602-606, 1928.
99. POCH, G. — Polineuritis y mononeuritis multiple in la lepra. *Leprologia*, **5**:27-30, 1960.
100. PRICE, E. W. — Studies on plantar ulcers in leprosy. *Leprosy Rev.*, **30**: 98-105, 1959.
101. RABELLO, F. E. A. — Faits nouveaux de l'immunologie de la lépre; conséquences qui en découlent pour notre conception générale de la maladie. *Bull. Soc. Franc. Derm. Syph.*, **45**:823-827, 1938.

102. RADERMECKER, M. A. — Recherches chronaximétriques sur les déterminations muettes, diffuses, de la lépre, en dehors des lésions cliniques cutâneo-névritiques. *Acta Neur. Psych. Belg.*, **52**:204-217, 1952.
103. RODRIGUEZ, J. & PLANTILLA, F. C. — The histamine test as an aid in the diagnosis of early leprosy. *Int. J. Lepr.*, **1**:49-52b, 1933.
104. ROTBERG, A. — Fator «N» de resistência à lepra e relações com a reatividade leprominica e tuberculínica. *Rev. Bras. Leprol.*, **25**:85-106, 1957.
105. SATO, S. — Nerve abscess in lepromatous leprosy. *Int. J. Lepr.*, **24**:408-417, 1956.
106. SCHUJMAN, S. — Un nuevo signo diferencial entre siringomielia y lepra nerviosa. *Rev. Bras. Leprol.*, **7**:405-410, 1939.
107. SILVA, J. R. — Lepra inicial: placa cutânea tuberculóide e nevrite hipertrófica adjacente. *Hospital (Rio Janeiro)*, **19**:863-867, 1941.
108. SILVEIRA, L. M. — Tratamento cirúrgico das neurites leprosas agudas. *Rev. Bras. Leprol.*, **6**(nº especial):193-196, 1938.
109. SILVEIRA, L. M. — Patogenia do mal perfurante plantar. *Rev. Bras. Leprol.*, **12**:99-110 e 255-266, 1944.
110. SILVEIRA, L. M. — Neurites lepróticas. II Conferência Panamericana de Lepra. Rio de Janeiro, p. 203-210, 1946.
111. SOUZA CAMPOS, N. Sr LONGO, P. W. — Atrofia circunscrita dos músculos da eminência tenar como manifestação inicial e residual da lepra. *Rev. Bras. Leprol.*, **5**:29-51, 1937.
112. SOUZA CAMPOS, N. & RIBEIRO, E. B. — Neurite e caseose de nervo na lepra tuberculóide. *Rev. Bras. Leprol.*, **7**(nº especial):221-223, 1939.
113. SOUZA CAMPOS, N. — Calcificação dos nervos na lepra. *Rev. Bras. Leprol.*, **10**:323-334, 1942.
114. SOUZA LIMA, L. & SOUZA CAMPOS, N. — Diagnóstico clínico, laboratorial biológico da lepra. *In Tratado de Leprologia*. Rio de Janeiro, S.N.L., v. 3, t. 1, 1943.
115. TARCHINI, P. — Contributo afille studio delle lesioni essel nella lepra anestetica. *G. Ital. Dermat. Sit.*, **66**:451-453, 1925.
116. THÉVENARD, A.; DELAURE, J. & MARQUES, J. M. — Deux cas stereotypes de lepre tuberculoide au meme foyer, a Tahiti. Polynévrite sensitive-motrice parcellaire de l'hélniface droite et hypertrophie homolatérale du plexus cervical superficial. *Rev. Neur.*, **82**:245-259, 1950.
117. THÉVENARD, A. & BERDET, H. — Remarques sur l'hypertrophie des nerfs périphériques. *Presse Med.*, **66**(24):529-530, 1958.
118. TOLOSA, A. — Nevrites leprosas. *Bol. Soc. Med. S. Paulo, Semana das Conferências*, 161-181, 1930.
119. WADE, H. W. — Biopsy of peripheral nerve trunks. *Int. J. Lepr.*, **21**:237-239, 1953.
120. WILSON, S. A. K. — *Neurology*. 2.s ed. London, Ed. Butterworth, 1954, vol. 2, p. 748-755.
121. ZAMBACO PACHA — Etat de nos connaissances actuelles sur la lepre. *Semaine Med.*, **37**:289-295, 1893.
122. ZAMBACO PACHA — Des rapports qui existent entre la maladie de Morvan, la Syringomyélie, la Sclérodemie, la Sclérodactylie, la Maladie de Raynaud, la Morphée des Contemporains, l'Ainhum, l'Atrophie Musculaire progressive Aran-Duchenne et la leprose. *Lepra-Conferenz, Berlin, 1897, v. 1 (3a parte)*, p. 21-28.