

DAISY RENATA KATZ

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO HISTOPATOLÓGICO
DO EPINEURO CUBITAL EM DOENTES
DE HANSENÍASE INDIFERENCIADA**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do grau de
Mestre em Dermatologia.

**São Paulo
1982**

DAISY RENATA KATZ

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO HISTOPATOLÓ-
GICO DO EPINEURO CUBITAL EM DOENTES
DE HANSENÍASE INDIFERENCIADA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRE-
SENTADA A FACULDADE DE MEDI-
CINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO, ÁREA DE DERMATOLOGIA.

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo da Costa Martins

**São Paulo
1982**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

,Katz, Daisy Renata

Contribuição ao estudo histopatológico do epineuro cubital em doentes de hanseníase in diferenciada / Daisy Renata Katz. -- São Paulo, 1982.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia.

Area de concentração: Dermatologia.

Orientador: José Eduardo da Costa Martins.

Unitermos: 1.Hanseníase 2.Epineuro - Patologia

USP/FM-B-30/82

Ao Aldo,
Aos meus queridos filhos
Simone, Nicole e Marcelo

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. José Eduardo da Costa Martins pela orientação segura e amigável. Pelo estímulo e apoio.
- Ao Prof. Dr. Estevam de Almeida Neto pela idealização deste trabalho. Por toda dedicação, amizade e compreensão em sua realização. Pelos ensinamentos e conselhos em todas as etapas.
- Ao Prof. Dr. Sebastião de Almeida Prado Sampaio, mestre incansável, por tudo aquilo que sabemos e que somos.
- Ao Prof. Dr. Walter Belda, pela compreensão, paciência e carinho com que conosco discutiu os detalhes deste trabalho. Pelas sugestões valiosas.
- Ao Dr. Antonio João Tedesco-Marchese pela maneira dedicada com que nos ensinou a técnica cirúrgica.
- A Dra. Ana Maria Crous Tsanaclis pela revisão dos exames histopatológicos e pela documentação fotográfica.
- Ao Dr. Simão Cohen pela ajuda amigável e precisa na revisão dos exames histopatológicos.
- A Dra. Salome Migdal pelo auxílio e colaboração.
- A Dra. Marli Izabel Penteado Manini pela revisão do texto e incentivo contínuo.
- A Carmem Campos Aires, Lucilei Aparecida Paulo e Juraci Dias Rodrigues pela localização e ordenação das referências bibliográficas.
- A Silvia Kempenich pela insubstituível colaboração e amizade.
- A todos da Seção de Elucidação Diagnóstica e da Seção de Anatomia Patológica do Instituto de Saúde, pela colaboração constante.
- A todos que de alguma maneira nos auxiliaram na realização deste trabalho.

AGRADECIMENTO

- Aos doentes que tornaram este trabalho possível,
todo nosso respeito e carinho.

Í N D I C E

	PAG.
1. INTRODUÇÃO	1
2. CONSIDERAÇÕES GERAIS - PRINCIPAIS REGISTROS DA LITERATURA	4
3. MATERIAL E MÉTODOS	21
4. RESULTADOS	32
5. COMENTÁRIOS	46
6. CONCLUSÕES	50
7. RESUMO	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

"... o diagnóstico da lepra ou é muito fácil ou é muito difícil ..."

Ramos e Silva

(Brasil-Médico, R.de Janeiro, 1937; 51(45)1127)

1. INTRODUÇÃO

O diagnóstico precoce da hanseníase é extremamente importante e algumas vezes difícil. Tolosa⁷⁸, em 1930, chama a atenção para esta dificuldade nos casos iniciais, principalmente quando estes apresentam lesões neurais puras.

Textualmente o autor assim se expressa: "Um ponto de máxima relevância vem a ser o do diagnóstico, para o qual, à primeira vista, se afigura inútil chamar a atenção, pois parece fácil o diagnóstico da lepra. Nada, entretanto, mais enganador. É fácil, sem dúvida, quando a moléstia, por demais avançada, clama pelas suas lesões escandalosas, deformantes, desfigurantes, ou mutilantes, quando o próprio doente faz seu diagnóstico.

Nos casos de média intensidade, especialmente nas formas tuberosas, ainda é fácil o reconhecimento. Entretanto, nos casos incipientes ou naqueles puramente nervosos, mesmo já com certo progresso, as dificuldades para o diagnóstico avultam, principalmente se atentarmos para a enorme responsabilidade daquele que o vai firmar".

Klingmüller⁴⁴, também em 1930, afirma que os nervos em geral se espessam precocemente, nos primeiros anos após a infecção, e chama a atenção que muitas vezes não estão relacionados com as alterações funcionais: nervos com aparência clínica normal podem provocar grandes alterações, enquanto que, as vezes, os clinicamente alterados não trazem nenhuma alteração funcional.

Em 1937, Mitsuda & Ogawa⁵², analisando 150 de mais de mil biópsias de doentes de hanseníase, encontraram espessamento de nervos em todos os casos neurais e em 88% dos casos cutâneos.

Em um doente, clinicamente rotulado como simples caso de neurite cubital, forma benigna da moléstia, Branco Ribeiro¹¹ realiza em 1938 biópsia do nervo cubital, e encontra uma dissociação das fibras, por tecido de granulação vichowiano e campos muito ricos em BAAR* (corado pelo Ziehl-Neelsen).

*BAAR = Bacilos álcool-ácido resistentes

Em 1940, Hesse³⁴ faz uma ordenação dos elementos sintomáticos da hanseníase nervosa, com finalidade de facilitar o diagnóstico que pode apresentar sérias dificuldades.

Azulay⁷, em 1946, seleciona 17.422 doentes de 33.380 fichas do Serviço Nacional de Lepra, dividindo-as em três grupos quanto às manifestações iniciais: 53,15% com manifestações iniciais nervosas, 46,85% com manifestações iniciais cutâneas. Conclui, portanto, que as manifestações nervosas são as que predominam no início da hanseníase.

Em 1959, Basombrio & Bosq⁸, preocupados com a precocidade de diagnóstico em doentes com início oligoneurítico puro, realizam biópsia de troncos nervosos em 2 doentes, Mitsuda negativos, demonstrando bacilos e estrutura nitidamente virchowiana, estrutura esta que também foi posteriormente comprovada nas lesões cutâneas que surgiram, respectivamente, 14 meses e 2 meses e meio depois do diagnóstico.

Julião⁴⁰, em 1963, demonstra em estudo que o diagnóstico da hanseníase oferece sérias dificuldades nos doentes neurológicos puros, mormente quando a sintomatologia é frustrada, incompleta ou atípica. A hipertrofia dos nervos periféricos representa um dos mais típicos elementos da neurite hanseniana.

Cochrane¹⁸, 1964, dedica um capítulo inteiro a neurite hanseniana. Sintomas subjetivos como formigamento, fazem parte da história da doença e são as chamadas síndromes prodrômicas. Portanto, se o indivíduo for proveniente de zona endêmica, o clínico deve ficar atento e procurar áreas de anestesia.

Almeida Neto et al.², em 1970, apresentam 8 doentes de hanseníase forma indiferenciada, Mitsuda negativos, onde apenas 2 apresentavam lesões cutâneas, todos porém com lesões neurológicas e baciloscópicamente negativos (mucosa nasal e pele). Nos 8 doentes a baciloscopia de fragmentos de nervos superficiais foi positiva para BAAR, apresentando neurite virchowiana.

Em 1971, Binford¹⁰ sugere que, em havendo alterações inespecíficas histológicas numa biópsia de pele e conside-

rando-se possibilidade de hanseníase, todos os pequenos nervos deveriam ser pesquisados na procura de bacilos.

Pandya⁵⁷, em 1974, estudando 49 doentes diagnosticados como portadores de hanseníase, confirma o diagnóstico em 85% em biópsias de nervos cutâneos, 53% em biópsias de dartos e somente 50% em biópsias cutâneas.

Pearson & Ross⁶⁰, em 1975, referem que mais de 30% das fibras sensoriais do nervo precisam estar destruídas, para haver alterações detectáveis de sensibilidade na área, ao exame clínico.

Cohen¹⁹, 1981, analisando 5.051 exames histopatológicos em suspeitos de hanseníase, mostra que, na fase inicial da moléstia (grupo indiferenciado), os bacilos, quando presentes, são escassos, isolados e mais encontrados nos filetes nervosos, o que permite um diagnóstico mais precoce da moléstia.

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

"É preciso deslocar o centro de gravidade do ensino da hansenologia para o diagnóstico precoce, quer no sentido prático, quer no sentido especulativo".

O trabalho de Almeida Neto et al.², citado anteriormente, foi o que nos levou a escolher o tema desta dissertação.

Neste sentido, propusemo-nos a estudar o nervo cubital, na goteira epitrocleana, do ponto de vista clínico, cirúrgico e, pelo exame histopatológico, apenas do epineuro.

2. CONSIDERAÇÕES GERAIS - PRINCIPAIS REGISTROS DA LITERATURA

I - PATOGÊNESE

Os primeiros autores noruegueses, Dani elssen & Boeck²⁰ (1848), em sua descrição sobre hanseníase (Spédal skhed), já mencionam a neurite hanseniana. Consideram que na hanseníase nervosa, todas as alterações da pele e dos nervos são resultados de distúrbios tróficos de origem central.

Virchow (1859-1865)^{4, 19, 36, 44, 79}, descreve a célula leprosa, célula vacuolizada de Virchow, dez anos antes da descoberta do agente etiológico por Armauer Hansen, estudando também lesões nos nervos. Considera as alterações anatômicas dos nervos como uma simples atrofia granular, sendo a formação de máculas devida à atrofia do nervo regional lesado^{2, 79}. Complementa o trabalho de Dani elssen e dá a descrição clássica da Perineuritis chronica leprosa⁴⁴: o epineuro e o conjuntivo não estariam alterados ou mostrariam apenas vasos espessados, o perineuro se transformaria em uma camada grossa e dura, encontrando-se as maiores alterações no endoneuro.

Cartes⁴, em 1862, também estuda as alterações nos nervos periféricos.

A descrição de estruturas em formas de bastonetes, os bacilos, fica a cargo de Armauer Hansen³⁰, em 1874 em estudo de doentes, através de biópsias e necrópsias.

Em 1878, Hoggan² observa, pela primeira vez, bacilos de Hansen em estruturas nervosas, no peri e endoneuro.

Em 1881, Déjerine & Leloir²⁴ relatam um estudo clínico e anatomo-patológico sobre afecções cutâneas de origem nervosa. Estudando as lesões de nervos do tecido conjuntivo subcutâneo, imediatamente abaixo da lesão cutânea, troncos nervosos periféricos aderentes ao foco da lesão, gânglios, raízes espinhais e medula espinhal, incluem a hanseníase como moléstia cutânea de origem nervosa e afirmam que a neurite periférica na hanseníase é simultaneamente parenquimatosa e intersticial, sendo que a primeira prevalece sobre a segunda.

Hansen & Looft³¹, em 1895, colocam em dúvida a hipótese existente até então, de que a hanseníase seria uma doença hereditária, partindo do princípio de que é uma doença causada por um bacilo. Questionam se este bacilo pode ou não ser transmitido hereditariamente.

Dehio²³, em 1897, afirma categoricamente que, na hanseníase há uma atrofia degenerativa progressiva centrípeta das fibras e troncos nervosos, sendo a localização primária da hanseníase nervosa na pele.

Em 1900, Voit⁸³ afirma que o sistema nervoso periférico sempre é acometido na hanseníase, tanto na forma tuberculosa como na máculo-anestésica. Mostra ainda a dificuldade de se encontrar bacilos na forma máculo-anestésica (Lepra nervorum) e Sabrazés⁶⁸ mostra que na hanseníase nervosa sistematizada, no início de sua evolução, o diagnóstico pode ser feito de uma maneira precoce, pelo exame bacteriológico de um filete nervoso sensitivo, obtido de uma zona analgésica, mesmo que os sintomas clínicos da moléstia ainda não estejam característicos.

Lie⁴⁷, em 1904, estudando a medula espinhal e os nervos periféricos de hansenianos, constata que os bacilos só se encontram nas porções periféricas dos nervos e não em suas porções centrais. Afirma que a neurite ascendente é muito frequente e a descendente excepcional.

Monrad-Krhon⁵³, em 1923, acha provável a existência de três mecanismos na disseminação da neurite hanseniana: ascendente, descendente e metastática, sendo a primeira a mais comum. O mesmo autor⁵⁴, estudando 63 doentes, mostra que, do ponto de vista clínico, a hanseníase nervosa é caracterizada como uma polineurite, sendo que as lesões centrais são raras e pouco pronunciadas, predominando as lesões periféricas.

Em 1933, Muir & Chatterji⁵⁶ analisam biópsias de nervos subcutâneos de 10 doentes de hanseníase considerados típicos, 8 destes com lesões neurais. Encontram células gigantes e granulomas, não encontrando BAAR* em 5 casos. Em um doente en-

*BAAR = Bacilos álcool-ácido-resistentes

contram poucos BAAR, em outro os BAAR só estavam presentes nas paredes vasculares entre os feixes nervosos e só em 1 doente foram encontrados BAAR em quantidade nos feixes. A partir destes doentes, vêem a possível necessidade de reconsiderar as teorias existentes quanto à disseminação da infecção.

Jeanselme³⁶, em 1934, resume da seguinte maneira a diferença entre a neurite hanseniana e as observadas em outras moléstias microbianas: o agente microbiano agiria diretamente sobre os nervos, determinando lesões, ora intersticiais, ora parenquimatosas. A neurite se inicia pelas expansões periféricas do nervo, e aí é que ela é, salvo raras exceções, mais pronunciada do que nos grandes troncos, e nestes as alterações são maiores do que nas raízes espinhais.

Em 1939, Souza Campos & Branco Ribeiro⁷² afirmam que a localização do bacilo de Hansen nos troncos nervosos ou nos seus ramos periféricos e quase sempre secundária a uma lesão cutânea, podendo porém também ser primária. Mesmo as neurites tronculares, aparentemente secundárias da forma virchowiana, sem nenhuma manifestação aparente para o lado da pele, se biopsiadas, revelam a estrutura virchowiana e, evidentemente, a presença de BAAR.

Estudando o acometimento vascular na hanseníase e a possível disseminação hematogênica da moléstia, Fite²⁷, em 1941, encontra alterações vasculares com presença de bacilos nas lesões cutâneas em 32 de 77 doentes estudados, não encontrando porém acometimento vascular nos nervos periféricos obtidos por biópsias.

Levit⁴⁶, em 1946, chama a atenção sobre as alterações intersticiais, afirmando, porém, encontrar alterações parenquimatosas constantemente, não havendo uma relação fixa entre a magnitude das alterações intersticiais e as parenquimatosas, como também não entre o número de BAAR e a reação tissular.

Em outro trabalho de 1947, Muir⁵⁵ fala a favor da invasão nervosa pelo bacilo via ascendente de pele, não desprezando totalmente a possibilidade de uma disseminação via hematogênica.

Em 1949, Pardo Castello & Piñeyro⁵⁸, relacionam a panvasculari te encontrada no estudo histológico de nervos cubitais, com a disseminação hematogênica.

Chatterji¹⁷, em 1951, estudando o espessamento do nervo cubital, cita que o tronco se encontra espessado quando há mancha no cotovelo, ou no antebraço, apesar destas partes não serem supridas pelo nervo cubital. A infecção seria levada ao nervo através de vasos linfáticos: infecção do tipo ascendente. Raramente o tronco cubital poderia estar comprometido primariamente sem a existência de lesões na área de distribuição do nervo, isto é, infecção hematogênica.

Khanolkar⁴³, em um trabalho de 1951, ensina que o bacilo de Hansen apareceria primeiramente nos pequenos nervos dos plexos superficiais da pele. Sugere que estes seriam provavelmente as portas de entrada dos micro-organismos, sendo a localização dos nervos observável nas etapas precoces da afecção. Segundo este autor, toda hanseníase seria, portanto, neural no seu princípio.

Em 1953, Mariano⁵¹, entende por neurite hanseniana a localização do bacilo de Hansen no interior do nervo, ocasionando uma inflamação. Acentua que a neurite virchowiana se traduz por modificações de forma, volume e consistência, seja no tronco, seja nos filetes delgados, ao contrário das neurites consecutivas a outras doenças infecciosas, que não alteram o aspecto macroscópico dos nervos atingidos.

Fazendo uma síntese dos acontecimentos sobre a neuro-hanseníase, Brotto¹³, em 1954, caracteriza o quadro neurológico da hanseníase pelos seguintes elementos: alterações dos nervos periféricos, da sensibilidade superficial, da motricidade voluntária, alterações tráficas, secretórias, cutâneo-vaso-motoras e mentais.

Weddell et al.⁸² comparam, em 1963, a hanseníase à tuberculose, quanto à evolução da doença. Esta dependeria de dois fatores: a resistência individual à infecção e a magnitude da infecção. Em não havendo a resistência natural, e sendo

a infecção maciça, o resultado é a hanseníase virchowiana. Se a resistência natural for muito elevada, então os bacilos serão destruídos, mesmo havendo uma infecção maciça. Os troncos nervosos podem se espessar subclínicamente, mas a imunidade aumentará de tal maneira, que mesmo em condições de superinfecção não haverá moléstia. Isto explicaria a eventual existência de nervos isolados espessados em certos indivíduos que moram em áreas endêmicas. Se a infecção for maciça e a resistência natural não muito alta, os bacilos serão liberados pelo "turnover" natural e isto causará uma resposta que resulta em destruição de fibras nervosas e de células de Schwann, de modo que o nível de anticorpos não será aumentado e a resistência não se elevará, podendo se desenvolver um círculo vicioso. O doente pode então tornar-se polineurítico ou gradualmente virchowiano. Se a penetração do agente causal for baixa, ainda que a resistência não seja alta, pode se desencadear uma reação tuberculóide. Se a penetração do agente causal for moderada, mas constantemente repetida, e se a resistência natural não for muito elevada, podem então ocorrer múltiplas lesões tuberculóides, podendo às vezes progredir para a forma virchowiana. Admitem que os nervos periféricos seriam pois, precocemente atingidos na hanseníase, muitas vezes antes das próprias lesões cutâneas.

Examinando 25 nervos ciáticos e 24 cubitais de 14 autópsias (12 doentes virchowianos, 1 indifferenciado e 1 tuberculóide), em 1970, Skinsnes & Yamashiro⁷⁰ demonstram bacilos ál-cool-ácido-resistentes nos linfáticos peri e intraneurais, discutindo assim, ao lado da disseminação hematogênica, a possibilidade de uma disseminação linfática.

Job³⁷, em 1970, encontra M. leprae na luz de capilares, falando a favor da disseminação hematogênica.

Estudando os mecanismos do dano neural da hanseníase virchowiana, Weddell et al,⁸¹ em 1973, explicam que nesta forma da doença, os bacilos se multiplicam livremente nas células de Schwann e nas células perineurais, diminuindo a eficiência funcional da fibra neural, permitindo o escoamento deconstituídos do fluído intracelular para o endoneuro, causando assim uma diminuição reversível da função nervosa. Na tentativa de reparação do perineuro, as células de Schwann tomam a forma e a fun-

ção de células perineurais, e formam múltiplas camadas de "pseudo-perineuro". Esta perda lenta da célula de Schwann seria a maior causa do dano irreversível.

Em 1979, Stoner⁷³, concorda com os trabalhos de Weddell, sugerindo que a disseminação contínua de bacilos para dentro da circulação, a partir do foco primário de infecção intraneural, pode simultaneamente iniciar a disseminação bacilar e a supressão da imunidade celular. Os dois fatos seriam essenciais para o desenvolvimento da hanseníase virchowiana. O comprometimento nervoso na hanseníase, que previamente se acreditava ser apenas uma das localizações da moléstia ou complicação da terapia, representaria uma fase essencial no ciclo de infecção e reinfeção pelo M. leprae, importante para a compreensão da patogenia da hanseníase.

II - CLASSIFICAÇÃO

No século passado, e mesmo no início deste século, eram reconhecidas duas formas da doença: a forma tuberosa (hoje: hanseníase virchowiana) e a forma máculo-anestésica (hoje: hanseníase tuberculóide) que incluía a forma neural.

Em 1936, Lowe⁴⁸, descreve três tipos de máculas na lepra nervosa: a hipocrômica plana, a anular de centro plano e bordas eritematosas elevadas, e a eritematosa espessada.

Refere as duas últimas como sendo as descritas como máculas "tuberculóides", correlacionando-as com espessamentos dos nervos.

Rabello⁶³, em 1938, estudando reações de Mitsuda em doentes de hanseníase, agrupa os doentes em dois polos fundamentais: o lepromatoso clássico e o tuberculóide, considerando a forma máculo-anestésica como equador, que pode evoluir tanto para um polo, como para o outro.

Este genial conceito de polaridade passa a constituir, ao lado de opiniões de hansenólogos argentinos e mexicanos, um ponto de partida para a classificação Sul-Americana da hanseníase, que, segundo Arguelles Casals⁶, em 1974, admite três formas clínicas:

- forma lepromatosa
- forma tuberculóide
- forma inflamatória simples (incharacterística)

As duas primeiras são as formas polares, e a terceira é intermediária, transitória, podendo evoluir para os dois polos. Cita ainda as formas mistas, que seriam formas clínicas com aspectos de incharacterística juntamente com aspectos de um dos dois polos.

Esta classificação de base clínica coincide com os conceitos imunológicos da doença, até agora vigentes.

Em 1953, o Congresso de Madrid reconhece a hanseníase "borderline", (dimorfa) como entidade importante^{19,65}.

Em 1962, surge a classificação da hanseníase baseada em critérios histopatológicos, o sistema de Ridley & Jopling⁶⁵ : Tuberculóide (TT), Tuberculóide Borderline (BT), Borderline (BB), Borderline Lepromatosa (BL) e Lepromatosa (LL).

Em 1966, estes autores procuram classificar a hanseníase neural dentro de seu sistema de 5 grupos. Observam infecção neural pura em todos os grupos, exceto no LL. Clinicamente, estes autores acreditam poder dizer que a hanseníase neural pode ser tuberculóide, se há um ou dois nervos espessados e borderline, se há vários. A presença de abcesso no nervo seria indicativa de TT ou BT. Porém, para uma classificação correta dentro da escala TT-LL, é frequentemente necessária, além das biópsias de pele, biópsia de nervo, especialmente no espectro dimorfo da escala.

Em 1969, Ridley & Waters⁶⁶ definem um novo subgrupo entre LL e BL, o subgrupo LI: as lesões lembram as de LL, simétricas e com baciloscopia fortemente positivas. Pode haver um pequeno número de lesões "borderline", residuais, assimétricas. Além disso, pode haver danos nervosos assimétricos, como por exemplo mão em garra cubital unilateral. O dano nervoso ocorre precocemente, em associação com a lesão "borderline" e antes do aparecimento das lesões virchowianas simétricas. Às vezes, o dano nervoso pode ocorrer mais tardiamente, na forma de espessamento,

quando o paciente sofre reação do tipo eritema nodoso, em vigência do tratamento.

Em 1980, Rabello⁶⁴, enfatiza o conceito polar e a necessidade de se manter o grupo I, não mais como indiferenciado, mas sim como incipiente ou imaturo, matriz endêmica, pois constitui 50-70% de todas as formas da doença. Jamais poderíamos deixar de considerar este grupo clínico, dado a sua importância clínica, etiopatogênica, epidemiológica, profilática e terapêutica, fulcro da profilaxia, como ensinava o grande e pranteado mestre João de Aguiar Pupo⁶².

III - ESTUDO CLÍNICO DOS ESPESAMENTOS NEURALS TRONCULARES NA HANSENÍASE, COM ESPECIAL REFERÊNCIA AO NERVO CUBITAL

Já em 1895, Hansen & Looft³¹, referem espessamento dos troncos nervosos em doentes de hanseníase, afirmando que a maioria das vezes o tronco nervoso espessado é o cubital.

Também Dehio²³ em 1897 e Woit⁸³ em 1900 citam o tronco cubital como preferencialmente acometido.

Monrad-Krhon⁵³, em 1923, acredita que ao longo de cada nervo, geralmente se encontra um "Locus minoris resistentiae", onde as alterações anatômicas são mais frequentes e expressivas. Como exemplo, cita o nervo cubital na goteira epitrocleana, onde ele se encontra mais espessado. Além do nervo cubital ser o mais freqüentemente acometido, diz o autor, É o mais acessível à palpação.

Tolosa⁷⁸, em 1930, cita dentre os nervos mais freqüentemente comprometidos o cubital e Klingmüller⁴⁴, no mesmo ano, chama a atenção para o fato de que na forma tuberosa os nervos geralmente ficam livres, sendo que os espessamentos só são encontrados nos locais que ficam imediatamente abaixo da pele, como o nervo cubital na goteira epitrocleana.

Chatterji¹⁶, em 1933, realiza um estudo sobre a freqüência do espessamento de nervos em 3079 doentes de hanseníase. Encontra nervos espessados 1024 vezes, ou seja, 33%. Nestes, o

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

Em 1940, Hesse³⁴ cita que a hipertrofia dos nervos raquidianos, bem como o aumento de sua consistência, é um sintoma importante na hanseníase, sobretudo freqüente no cubital.

Kean & Childress⁴², em 1942, realizando autópsias em 103 doentes de hanseníase, encontram comprometimento de troncos nervosos em 59 casos, sendo 42 do cubital.

Em sua tese de 1945, Julião³⁹, realizando exame neurológico completo e sistematizado em 300 casos, mostra que os distúrbios amiotróficos e motores dependeram, em primeiro lugar, do comprometimento cubital (74,3%). Em 151 casos a paralisia do cubital foi isolada, sendo em 58 outros casos acompanhada de paralisia do nervo mediano. O exame direto dos troncos nervosos e de seus ramos subcutâneos, por meio de palpação e inspeção, proporciona, na imensa maioria dos casos, informações do mais alto valor diagnóstico, tal a especificidade das alterações que os nervos apresentam: hipertrofia, consistência aumentada, hiperestesia ou anestesia.

Em 1951, Chatterji¹⁷, descreve o método para exame do cubital, lembrando que em pessoas normais o nervo é palpável, não se devendo considerá-lo espessado pelo simples fato dele ser palpável.

Outros autores referem maior acometimento do cubital: Mari⁵¹ em 1953, Gómez Orbaneja & Garcia Pérez²⁸ também em 1953 e Brotto¹³ em 1954.

Em seu "Ensaio de Sistematização da Síndrome Neural Leprosa", Bresani Silva¹², em 1958, estuda 400 doentes com sintomatologia neural. 35% destes doentes iniciaram sua moléstia com sintomas cutâneos e 54,7% com sintomas neurais. Em geral, segundo o autor, o comprometimento motor das mãos se inicia pelos grupos musculares dependentes do cubital. Em 49,5% dos casos havia somente comprometimento dos membros superiores e desses 100% das mãos. Encontra comprometimento motor do cubital em 93% dos casos, do ciático-poplíteo-externo em 80%, e do mediano em 67%. Afirma ser um fato comprovado que os nervos periféricos são muito

freqüente e precocemente acometidos na hanseníase. O espessamento desses nervos é característica quase exclusiva da moléstia, sendo portanto sua presença de grande importância diagnóstica. A percentagem de casos com espessamento dos cubitais é mais freqüente entre os virchowianos (96,9%) que entre os indiferenciados (81%).

Em 1963, Araico Salazar⁵, estudando 25 doentes (13 virchowianos, 8 tuberculóides, 3 indiferenciados e um dimorfo), encontra comprometimento nervoso nos membros superiores em 96% dos casos, e em todos estes o cubital está comprometido.

Segundo Julião⁴⁰, 1963, o nervo cubital é um dos nervos eletivamente atingidos, dentre os nervos que possuem contingente motor.

Languillon & Carayon⁴⁵, em 1969, citam que o tronco cubital é atingido 66% das vezes, nas lesões dos membros superiores e que a neurite hanseniana é, ao contrário das conseqüentes por outras moléstias infecciosas, uma neurite hipertrófica.

Em 1970, Carayon¹⁵, em um estudo sobre a cirurgia direta dos grandes troncos nervosos na hanseníase, afirma que o nervo cubital se encontra hipertrofiado no canal epitrócleo-olecraneano em 9 de cada 10 vezes.

Em 1970, Dastur et al.^{3,22}, analisam 52 biópsias de nervos em 22 pacientes de hanseníase polineurítica crônica. A característica histopatológica mais importante seria o dano nervoso produzido por uma combinação de lesões inflamatórias e degenerativas. Os grandes segmentos dos nervos medianos e cubitais incididos foram valiosos para demonstrar a existência de maior dano, bem como de maior conteúdo bacilar, em áreas seletivas: nervo mediano na porção inferior do antebraço e nervo cubital na parte inferior do braço.

Em 1974, Pandya⁵⁷, afirma ser o cubital a localização mais comum de acometimento nervoso na hanseníase, e Lozano Ri al⁴⁹ afirma que a lesão do nervo cubital ao nível da goteira e pitrocleana é o fato mais freqüentemente encontrado nos doentes de hanseníase.

Antola⁴, em 1978, nota predomínio de neuropatias em 183 de 228 pacientes estudados (80,2%). Sobre este total, o cubital está comprometido em 89%, e Tedesco-Marchese⁷⁶, 1980, encontra em 34 doentes que o cubital está acometido 29 vezes, sendo 16 vezes isoladamente.

IV - HISTOLOGIA NORMAL DO TECIDO CONJUNTIVO NEURAL TRONCULAR

O tecido conjuntivo dos troncos é constituído pelo epineuro, perineuro e endoneuro, cada um possuindo quadros estruturais e propriedades funcionais individuais^{74, 75}

O epineuro é o tecido conjuntivo matriz no qual os funículos nervosos estão encaixados, protegendo-os^{74, 75}. É portanto uma condensação de tecido conjuntivo areolar que envolve a bainha perineural dos fascículos nervosos⁷⁷. Envia tabiques ao interior, delimitando lojas⁴.

É um pouco mais condensado na superfície do nervo a fim de formar uma bainha envolvente definitiva^{74, 75}. Este tecido conjuntivo varia em quantidade ao longo do nervo, de nervo para nervo, e de indivíduo para indivíduo. Numa secção transversal, o epineuro constitui 30-75% do volume total do nervo^{4, 75}. Nele se encontram artérias, veias capilares e uma rede de capilares linfáticos. Nos locais em que os nervos cruzam as articulações, geralmente delimitam muitos funículos menores e há relativamente mais tecido epineural^{74, 75}.

Ao microscópio ótico e eletrônico, fibras elásticas foram identificadas, particularmente perto do epineuro, dirigidas longitudinalmente, bem como colágeno⁷⁴.

Além dos fibroblastos, o epineuro pode conter mastócitos e quantidades variáveis de gordura (principalmente nos troncos nervosos maiores)⁷⁷.

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

contram células endoteliais.

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

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

O endoneuro é uma camada delicada de tecido conjuntivo que forma uma fina membrana em torno de cada fibra nervosa. Contém fibras colágenas, a maior parte das quais dispostas longitudinalmente⁷⁴.

V - HISTOPATOLOGIA

Já em 1900, Sabrazés⁶⁸ nota uma neo-formação de tecido conjuntivo que substitui o tecido nervoso, num fragmento de nervo musculo-cutâneo em doente de hanseníase, indene de manifestações cutâneas. Foi possível observar todos os estádios de esclerose e bacilos em grande número de globias, o que merece atenção, visto tratar-se de caso de hanseníase neural pura.

Lie⁴⁷, em 1904, observa que as alterações teciduais e o número de bacilos são maiores nos septos endoneurais e na camada interna do perineuro, perto dos vasos.

Em 1923, Monrad-Krhon⁵³ também descreve a neo-formação de tecido conjuntivo e Tolosa⁷⁸, em 1930, observa que esta neo-formação e os focos inflamatórios vasculares sé irão atingir o epineuro em estádios mais avançados da moléstia, depois do acometimento do peri e endoneuro.

Jeanselme³⁶, em 1934, Grieco²⁹ em 1936, Mitsuda & Oga-
wa⁵² em 1937, descrevem as lesões neurais por eles observadas. Na forma tuberosa: infiltrados constituídos por células de Virchow cheias de bacilos de Hansen, que se instalam entre as fibras nervosas, comprimindo-as. Na forma neural pura: pequenos focos infiltrativos constituídos essencialmente por linfócitos, entre as fibras nervosas, a que se segue intensa fibrose. Na forma tuberculóide: infiltrados constituídos por , células epitelíoides, célu-

Las gigantes e linfócitos, entre as fibras nervosas, a que se pode juntar caseose e calcificação. BAAR quase nunca demonstráveis. Finalmente, as lesões de filetes nervosos terminais, que mostram, quando atingidos, primeiramente leves infiltrados virchowianos ao redor do perineuro e, mais tardiamente, invasão do filete nervoso pelo infiltrado, comprimindo as fibras nervosas até a destruição completa.

Em 1940, Torssujew⁷⁹ estuda as alterações morfológicas dos nervos cutâneos na hanseníase, usando a impregnação pela prata. Encontra, além de alterações degenerativas de parte dos elementos nervosos, espessamento e infiltração das bainhas conjuntivas.

Julião³⁹, em 1945, lembra que algumas vezes a biópsia de nervo é incaracterística: infiltração linfocitária, fibrose e ausência de bacilos.

Silveira⁶⁹, 1946, por sua vez, explica que o espessamento dos elementos conjuntivos do nervo e, inicialmente, devido ao infiltrado linfocitário que invade o perineuro e que se propaga para os septos conjuntivos do nervo. Em fase mais avançada de sua evolução, o processo ganha o epineuro. O infiltrado, depois de seguir a evolução própria ao processo, termina por esclerosar.

Souza Campos & Bechelli⁷¹, em 1946, biopsiando o nervo cubital de um caso de forma indiferenciada, observam desaparecimento da estrutura nervosa, invasão por tecido conjuntivo fibrilar (atrofia fibrosa) e intensa infiltração linfocitária difusa. A pesquisa de BAAR pelo método Ziehl-Neelsen resulta negativa.

Muir⁵⁵, em 1947, procura explicar o espessamento do epineuro como sendo uma reação celular aos bacilos, tentando impedir a propagação de infecção aos tecidos circunjacentes.

Pardo Castello & Piñeyro⁵⁸ estudam, em 1949, cortes histológicos praticados nos nervos cubitais de 17 doentes de hanseníase virchowiana, após a morte dos mesmos. Classificamos ner-

vos estudados em duas categorias: a primeira compreende os nervos em pleno processo de uma neurite intersticial ativa: neurite e perineurite inflamatória evolutiva, com alterações iguais às observadas nos tecidos cutâneos, capilares e pequenas arteríolas e vênulas estão espessados no peri e epineuro, alguns já trombosados. BAAR presentes em grande quantidade; a segunda compreende os nervos já em degeneração, a maior parte dos quais transformados em cordões fibrosos e outros em degeneração hialina terminal.

Fitete, em 1951, chama a atenção sobre a invasão de bacilos em células adultas do tecido conjuntivo do perineuro, tornando-se estas hospedeiros definitivos do parasita, e Chatterji¹⁷, no mesmo ano, afirma que além do perineuro estar espessado, torna-se aderente aos feixes nervosos.

Em 22 biópsias do nervo cubital, em 1958, Bresani Silva¹² encontra: fibrose difusa peri-endoneural, infiltração linfoplasmática nos doentes indiferenciados, infiltração específica nos virchowianos e tuberculóides, destruição de fibras nervosas, conservação e dissociação de outras. Há também infiltração específica do perineuro, endoneuro e septos endoneurais, e vascularite dos vasa-nervorum.

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

Callaway et al.¹⁴ mostram, em 1964, 2 fases distintas do comprometimento hanseniano: uma infiltrativa e outra granulomatosa, sendo a primeira mais comum (80% dos casos). Além da neurite, notam uma infiltração tal dos tecidos perineurais em 27 dos 70 casos, que por si só justificaria o espessamento de 2-4 vezes de seu tamanho normal. Em 8 dos 70 doentes encontram BAAR, sendo que nestes a baciloscopia cutânea havia sido negativa. Referem que na região do cotovelo, o cubital tende a ser mais infiltrado, com BAAR, e neste local há também maior reação celular do que na região carpal (Canal de Guyon).

A predileção do M. leprae pelos nervos também é histopatologicamente estudada por Iyer³⁵ em 1965. O autor encontra

um espessamento progressivo do tecido conjuntivo do nervo, manifestado por hialinização do endoneuro e por uma proliferação em múltiplas camadas do epineuro.

Neste mesmo ano, Harkin³² tenta determinar se o colágeno encontrado nos nervos periféricos é produzido tanto pelas células de Schwann como pelos fibrócitos, através de autoradiografias. Sugere que ambos participam da produção, sendo que as células de Schwann o fazem mais tardiamente.

Job & Desikan³⁸ descrevem, em 1968, as lesões dos nervos cubital, mediano e radial, em toda sua extensão, obtidos de 4 doentes autopsiados. Em relação ao cubital, macroscopicamente, encontram o máximo espessamento do nervo aproximadamente 2 cm acima do epicôndilo medial. Histologicamente, o maior espessamento do perineuro foi ao nível do epicôndilo medial, e aí também foram encontradas as maiores alterações histopatológicas: infiltrado inflamatório constituído por células redondas e macrófagos repletos de bacilos, células perineurais proliferativas, células de Schwann e tecido fibroso.

O próprio Job³⁷, em 1970, estuda a ultraestrutura do nervo radial cutâneo obtido de 5 doentes de hanseníase virchowiana, virgens de tratamento. Encontra M. leprae em grande número nas células de Schwann, em macrófagos, em células endoteliais, na luz dos capilares, e ocasionalmente em células perineurais. Além da proliferação das células perineurais e dos tecidos fibrosos também nota aumento das fibras colágenas endoneurais e alterações vasculares como: edema, hipertrofia das células endoteliais com membrana basal proeminente, luz estreitada, às vezes totalmente obliterada, e presença de alguns bacilos.

Manzi et al.⁵⁰, em 1973, escrevem um trabalho sobre a patologia e a clínica das alterações do nervo cubital na hanseníase. Referem, além das alterações já citadas por outros autores, células plasmáticas, macrófagos, células vacuolizadas de Virchow, células polinucleares formando microabscessos, fibroblastos, fibrócitos e fibras colágenas no epineuro.

Em 1975, Pearson & Weddell⁶¹ estudam as alterações perineurais em biópsias de pele e nervo de 64 doentes de todas as

formas clínicas de hanseníase. Em todas observam uma aparência de múltiplas camadas do perineuro. Nos casos virchowianos as camadas tendem a ser formadas por células edemaciadas, que contém mais bacilos que as células de Schwann. Nos casos dimorfos e tuberculóides, a aparência é mais fina e mais fibrótica, sendo os bacilos raros ou ausentes. Em troncos nervosos de TT* e BT* notam que o perineuro se encontra fundido ao epineuro, formando um grosso colar celular fibrótico.

Dastur²¹, em 1976, afirma que o perineuro tende a se espessar através de 3 ou 4 mecanismos diferentes: proliferação de células perineurais especiais, espessamento de sua membrana basal, infiltração de colágeno entre as mesmas, e por edema devido à concentração bacilar em casos virchowianos.

Discamps & Carayon²⁵, em 1977, relatam as lesões nervosas na hanseníase em função da topografia e do calibre dos nervos. No tronco nervoso, vários feixes são agrupados e envolvidos por uma bainha conjuntivo-vascular, o epineuro, onde a vascularização (linfática e sanguínea) é abundante. Em doente de hanseníase indiferenciada, a lesão mais evidente é a existência de manguitos linfo-histocitários peri-nervosos. O endoneuro está aumentado de volume com alguns linfócitos e histiócitos. As fibras nervosas não estão lesadas.

Na hanseníase virchowiana, a lesão mais característica é a modificação do perineuro: ele se encontra pluriestratificado, mas não fibroso, infiltrado de histiócitos e com abundantes bacilos. Nos troncos nervosos as alterações são poucas: o epineuro e o perineuro estão focalmente espessados e fibrosos.

Nos troncos nervosos das formas TT* e BT*, o epineuro está espessado de uma maneira assimétrica. Uma fibro-hialino se substitui o epineuro que adere ao perineuro dos feixes vizinhos. As arteríolas do perineuro às vezes sofrem modificações pelas lesões de endarterite fibrosa obliterante.

*TT = Tuberculóide

BT = Borderline Tuberculóide

Na forma "borderline" o epineuro dos troncos nervosos se encontra espessado e fibroso, de maneira assimétrica.

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

Em 1980, Junqueira et al.⁴¹ demonstram a existência de colágeno tipo III no endo e perineuro e de colágeno tipo I no epineuro, pelo método de coloração com Picrossirius, em microscopia de polarização, microscopia de luz e eletrônica. Comprovam que a hanseníase produz um notável aumento do conteúdo de colágeno no nervo. Apesar das alterações provocadas pela moléstia, a localização do colágeno tipo I e III se mantém.

3, MATERIAL E MÉTODOS

I - CASUÍSTICA

Selecionamos 12 doentes de hanseníase, grupo indiferenciado, com baciloscopia negativa e virgens de tratamento, que se apresentaram para exame dermatoneurológico na Seção de Elucidação Diagnóstica do Instituto de Saúde.

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

II - DIAGNÓSTICO CLÍNICO E EXAMES SUBSIDIÁRIOS

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

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

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

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

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

Não foram encontrados BAAR em nenhum dos campos examinados. Tabela 3

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

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

Reação de Mitsuda: O antígeno de Mitsuda usado na ocasião foi o integral, preparado pela técnica de Mitsuda-Hayashi³³ (1933), do seguinte modo:

- a) fervura dos hansenomas, em soro fisiológico, por 30 minutos;
- b) retirada da pele e do tecido gorduroso da hipoderme;
- c) pesagem;
- d) trituração em gral, após fragmentação;
- e) filtração através de gaze dobrada 4 vezes;
- f) adição de solução aquosa de fenol a 0,5%;
- g) colocação em frascos, fechamento dos mesmos e esterilização em autoclave.

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

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

- a) negativa -> ausência de reação
- b) duvidosa -> infiltração pouco apreciável e menor do que 3 mm
- c) positiva fraca (+)-> infiltração franca entre 3 e 5 mm de diâmetro, inclusive
- d) positiva franca (++) -> infiltração nodular de 6 a 10 mm de diâmetro, inclusive
- e) positiva intensa(+++) -> ulceração ou infiltração nodular maior que 10 mm

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

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE A BIÓPSIA DE EPINEURO NEURAL

Uma vez estabelecido o diagnóstico de hanseníase indiferenciada, estes 12 doentes, ainda virgens de tratamento, foram submetidos à biópsia cirúrgica do epineuro cubital logo acima da goteira epitrocleana, direita ou esquerda, conforme maior espessamento. Tabela 4.

As biópsias foram realizadas no Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço do Professor Sebastião A. P. Sampaio.

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

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

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

Cada epineuro biopsiado, fixado em formol tamponado a 10%, foi encaminhado para a Seção de Anatomia Patológica do Instituto de Saúde, onde procedeu-se a inclusão e o corte pela técnica já descrita. Foram realizadas as seguintes colorações, para cada caso: hematoxilina e eosina (H.E); Ziehl-Neelsen; Ziehl-wade e tricrômico de Masson.

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

Foram também examinadas no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

IV - TEMPO DE EVOLUÇÃO

Todos os doentes foram observados pelo menos 1mas após a biópsia de epineuro.

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

Na Tabela 5 estão relacionados os pacientes em função do tempo de observação.

TABELA 1 - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

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

Observação: (nº do doente); Sexo: (M=masculino; F=feminino); Idade em anos; Cor: (B=branca; Pd=parda; Pt=preta);
 Procedência: estado; Classificação clínica: (I=indiferenciado; V=virchowiana; D=dimorfa); Data de fichamento: (dia,
 mês e ano); Outros doentes na família: parentesco em relação ao doente.

TABELA 2 - DADOS CLÍNICOS

Observação	Anamnese	TEE	Quadro clínico	Anestesia termo-dolorosa	Histamino-reação
1	Dorm.perna E - 4 m.	1	Atrofia disc.cut. e alopecia do 1/3 inf. e reg. post. perna E. Sem troncos Nn espessados.	presente	incompleta
2	Dorm.pés e pernas - 2 a.	3	Edema MMII com áreas de eritema.MPP hãlux D.Sem troncos Nn espessados.	presente	N.R.
3	Dorm.perna E - sem sudorese.	1	Pele xerótica e rarefação de pelos na reg. ant. do 1/3 inf. da perna E. Sem troncos Nn espessados.	presente	incompleta
4	Dorm.pés e úlcera plantar - 3 m.	4	MPP no pé D. Nn ciático-poplíteo-externo e cubitais D e E espessados.	presente	incompleta
5	Manchas com dorm. - 5 a.	5	Mãc.erit-hipoc.no cotovelo, joelho e perna D. Nn cubital D espessado.	presente	incompleta
6	Dorm.braço E - 1 a.	3	Mãc.erit-hipoc.na reg.lat.ext.do braço E. Sem troncos Nn espessados.	presente	incompleta
7	Dorm.MMII E - 15 a.	15	Pele xerótica e alopecia nos 2/3 sup. da reg.lat.ext.da coxa,joelho e perna E. Nn ciático-poplíteo-externo D espessado.	presente	incompleta

(cont.)

TABELA 2 - DADOS CLÍNICOS (cont.)

Observação	Anamnese	TEE	Quadro clínico	Anestesia termo-dolorosa	Histamino-reação
8	Dorm. tornozelo E - 1 a.	2	Mác.hipoc. na reg. maleolar E. Sem troncos Nn espessados.	presente	incompleta
9	Dorm. cotovelo D - 1 a. Manchas - 1 m.	2	Mác. erit-hipoc. e alopecia no cotovelo D, coxa E e perna D. Nn cubital D espessado.	presente	N.R.
10	Manchas com dorm. nos MMII - 2 a.	3	Mác.hipoc. e alopecia nos MMII. Sem troncos Nn espessados.	presente	incompleta
11	Dorm. joelho D - 1 m.	2	Mác.hipoc. no joelho D. Sem troncos Nn espessados.	presente	incompleta
12	Dorm. dorso pé D - 5 a. Dorm. antebraço E - 2 m.	7	Sem lesões cutâneas aparentes. Sem troncos Nn espessados.	presente	incompleta

Observação=nº do doente; D=direito; E=esquerdo; MPP=mal perfurante plantar; MMII=membros inferiores; Nn=nervo; Dorm=dormência; m=meses; a=anos; TEE=tempo estimativo de evolução em anos; disc=discreta; cut=cutânea; reg=região; post=posterior; Mac=máculas; erit=eritemato; hipoc=hipocrômica; N.R.=não realizada.

Histamino-reação: a histamina utilizada foi a diluída 1:1000

TABELA 3 - DADOS LABORATORIAIS E REAÇÃO DE MITSUDA

Obser- vação	Baciloscopia da lesão cutânea	Baciloscopia do muco nasal	Reação de Mitsuda	Biópsia da reação de Mitsuda	Histopatologia cutânea
1	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado crônico de pequeno grau, sem caráter histopatológico de especificidade. BAAR neg.
2	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado crônico de pequeno grau, sem caráter histopatológico de especificidade. BAAR neg.
3	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado inflamatório crônico de grau médio e sem caráter histopatológico de especificidade. BAAR neg.
4	neg.	neg.	neg.	N.R.	Dermatite aguda sem sinais histopatológicos de especificidade. BAAR neg.
5	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado inflamatório crônico inespecífico peri-vascular. BAAR neg.
6	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado inflamatório crônico linfocitário de grau evidente e sem caráter histopatológico de especificidade. Em alguns pontos epiderme retificada e infiltrado inflamatório na derme papilar. BAAR neg.

TABELA 3 - DADOS LABORATORIAIS E REAÇÃO DE MITSUDA (cont.)

Observação	Baciloscopia da lesão cutânea	Baciloscopia do muco nasal	Reação de Mitsuda	Biópsia da reação de Mitsuda	Histopatologia cutânea
7	neg.	neg.	neg.	N.R.	Cortes em 4 níveis mostram achatamento das papilas dérmicas e ausência de anexos cutâneos. BAAR neg.
8	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado inflamatório crônico, de pequeno grau, sem caráter histopatológico de especificidade. BAAR neg.
9	neg.	neg.	+	Presença de granuloma tuberculóide. BAAR - Raríssimos.	O quadro histopatológico é sugestivo de MHI. Inflamação crônica inespecífica peri-vascular, peri-neural e dissociação do músculo pilo-erector. BAAR neg.
10	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme discreto infiltrado linfo-histiocitário peri-vascular. BAAR neg.
11	neg.	neg.	+	Presença de granuloma tuberculóide. BAAR - Raros.	Na derme infiltrado inflamatório crônico inespecífico peri-vascular de pequena intensidade. BAAR neg.
12	neg.	neg.	neg.	N.R.	Na derme infiltrado inflamatório crônico de grau pequeno e sem caráter histopatológico de especificidade. BAAR neg.

Observação=nº do doente; neg.=negativo para BAAR; BAAR=bacilo álcool-ácido-resistente;

+positiva fraca; N.R.=não realizada.

TABELA 4 - EPINEURO CUBITAL BIOPSIADO

Obser vação	Lado
1	D
2	E
3	D
4	E
5	D
6	D
7	E
8	E
9	D
10	E
11	E
12	E

Observação=nº do doente; D=direito; E=esquerdo

TABELA 5 - TEMPO DE OBSERVAÇÃO DOS DOENTES APÓS
A BIÓPSIA DE EPINEURO CUBITAL

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

Observação=nº do doente

4. RESULTADOS

Os resultados observados estão relacionados conforme a proposição do trabalho:

I - EXAME CLÍNICO

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

Em 1 doente (nº 4) o espessamento era bilateral, enquanto que nos outros dois (nºs. 5 e 9) unilateral e coincidentemente do lado direito. Tabela 6.

II - EXAME A CÉU ABERTO

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

III - EXAME HISTOPATOLÓGICO DO EPINEURO

As descrições individuais dos exames histopatológicos constam da Tabela 8.

- a) Quanto ao espessamento epineural: O exame histopatológico de monstrou epineuro considerado normal quanto à sua espessura em 3 doentes, pouco espessado também em 3 doentes e espessado em 6 doentes. Tabela 9. Figuras 1, 2 e 3.
- b) Quanto ao infiltrado inflamatório: Nos cortes examinados houve ausência de infiltrado inflamatório em 4 doentes e discreto ou moderado do tipo linfomononuclear e perivascular em 6 doentes. Tabela 10. Figura 4.
- c) Quanto às alterações vasculares: Não foram encontradas alterações vasculares dignas de nota.

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

IV - EXAME CLINICO APÓS 1 MÊS

Todos os doentes foram examinados 1 mês após a biópsia, sendo que todos apresentaram uma boa cicatrização no local da incisão. Nenhum referiu sensação de dor ou formigamento no local ou ao longo do trajeto cubital. A sensibilidade térmica, dolorosa e tátil se encontrava preservada, com exceção das máculas e áreas de anestesia pré-existentes. Não houve alterações motoras nem tráficas neste período.

V - EXAME CLINICO APÓS 4 A 5 ANOS

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

*BT = Borderline Tuberculóide

Em relação à reação de Mitsuda: o doente nº 1 permaneceu Mitsuda negativo; o doente nº 4 passou a apresentar Mitsuda positivo (++) após 3 séries de BCG; o doente nº 6 passou a apresentar Mitsuda positivo (+/++); o doente nº 7 passou a apresentar Mitsuda positivo (+++); o doente nº 8 passou a apresentar Mitsuda positivo (+++).

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

Os dados clínicos e os exames complementares destes 6 doentes constam da Tabela 11.

TABELA 6 - ESPESSAMENTO DO NERVO CUBITAL
AO EXAME CLÍNICO

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

Observação = nº do doente

TABELA 7 - DADOS NUMÉRICOS EM RELAÇÃO AO ESPESSAMENTO
DO NERVO CUBITAL AO EXAME A CÉU ABERTO

Espessamento	Observações	Nº de doentes
Cubital muito espessado	3-4-5-7-8- 9-10	7
Cubital aparentemente espessado	2-6	2
Cubital aparentemente normal	1-11-12	3

Observações = nºs. dos doentes

TABELA 8 - DESCRIÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Obser- vação	Número da lâmina	H.E. e tricrômico de Masson	Z.N. e Z.W.	Espessamento epineural
1	74802	Cortes formados por uma fina faixa de tecido conjuntivo, mostrando discretíssima reação inflamatória linfomononuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro aparentemente normal. Fig. 1.
2	75067	Cortes formados por algumas camadas de tecido conjuntivo e fibroblastos. Discreta reação inflamatória linfomononuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro pouco espessado. Fig. 4
3	75035	Cortes formados por várias camadas de tecido conjuntivo e fibroblastos. Discreta reação inflamatória linfomononuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro espessado.
4	75087 75088	Cortes formados por várias camadas de tecido conjuntivo e fibroblastos. Reação inflamatória discreta linfomononuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro espessado. Figs. 2 e 3
5	75328	Cortes formados por algumas camadas de tecido conjuntivo com poucos fibroblastos. Ausência de reação inflamatória.	BAAR negativos	Epineuro pouco espessado.
6	75358	Cortes formados por algumas camadas de tecido conjuntivo com poucos fibroblastos. Discretíssima reação inflamatória linfomononuclear perivascular.	BAAR negativos	Epineuro pouco espessado.

(cont.)

TABELA 8 - DESCRIÇÃO HISTOPATOLÓGICA (cont.)

Observação	Número da lâmina	H.E. e tricrômico de Masson	Z.N. e Z.W.	Espessamento epineural
7	75572	Cortes formados por várias camadas de tecido conjuntivo com alguns fibroblastos. Reação inflamatória discreta, linfomononuclear perivascular.	BAAZ negativos	Epineuro espessado.
8	75783	Cortes formados por várias camadas de tecido conjuntivo com poucos fibroblastos. Reação inflamatória moderada, linfomononuclear perivascular.	BAAZ negativos	Epineuro espessado.
9	75907	Cortes formados por várias camadas de tecido conjuntivo com poucos fibroblastos. Reação inflamatória moderada perivascular, com células epitelióides tendendo à formação de granuloma.	BAAZ negativos	Epineuro espessado.
10	75991	Cortes formados por várias camadas de tecido conjuntivo com alguns fibroblastos. Ausência de infiltrado inflamatório.	BAAZ negativos	Epineuro espessado.
11	76128	Cortes formados por uma fina faixa de tecido conjuntivo, mostrando discretíssima reação inflamatória linfomononuclear perivascular.	BAAZ negativos	Epineuro aparentemente normal.

(cont.)

TABELA 8 - DESCRIÇÃO HISTOPATOLÓGICA (cont.)

Observação	Número da lâmina	H.E. e tricrômico de Masson	Z.N. e Z.W.	Espessamento epineural
12	76220	Cortes formados por uma fina faixa de tecido conjuntivo, mostrando discretíssima reação inflamatória linfomononuclear perivascular. Presença de filete nervoso.	BAAR positivos raríssimos em filete nervoso	Epineuro aparentemente normal. Fig. 5

Observação=nº do doente; H.E.=hematoxilina e eosina; Z.N.=Ziehl-Neelsen;
Z.W.=Ziehl-Wade; BAAR=bacilos álcool-ácido-resistentes

TABELA 9 - DADOS NUMÉRICOS EM RELAÇÃO AO
ESPESSAMENTO HISTOPATOLÓGICO DO EPINEURO

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

Observações = nº do doente

TABELA 10 - DADOS NUMÉRICOS QUANTO À
INTENSIDADE DA REAÇÃO INFLAMATÓRIA

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

Observações = nº do doente

TABELA 11 - EVOLUÇÃO, DADOS CLÍNICOS E EXAMES COMPLEMENTARES DOS CASOS 1, 4, 6, 7, 8 e 12

Observação	Evolução e Mitsuda	Exame dermatoneurológico	Histamino-reação	Baciloscopia	Exame histopatológico
1	Comparecendo ao Centro de Saúde e tomando medicação regularmente. Fez 3 reações de Mitsuda, todas negativas. Atualmente tomou o BCG. Mitsuda em 5/82 = negativo.	Repona dos pelos na região posterior da perna E, havendo discreta hipoestesia termo-dolorosa superficial. Boa cicatrização no local da incisão do braço D. Sensibilidade preservada ao longo do cubital D.	Incompleta na região posterior da perna E.	BAAR negativos	Não realizado.
4	Comparecendo ao Centro de Saúde e tomando medicação regularmente. Fez 3 reações de Mitsuda: uma em 1978 → +/++, tomou a seguir 3 séries de BCG. Mitsuda em setembro de 1979 → ++ e em fevereiro de 1982 → ++.	Cicatrização do M.P.P. Anestesia termo-dolorosa superficial da face lateral externa e região plantar do pé D, e dorso do pé E. Nn. ciático-poplíteo-externo D e tibial D espessados. Boa cicatrização no local da incisão no braço E, com sensibilidade preservada ao longo do cubital E.	Completa na face lateral externa da perna D e incompleta na face lateral externa do pé D.	BAAR negativos	Não realizado.
6	Abandonou o tratamento em 1979. Em dezembro de 1981 compareceu para exame, tendo evoluído para o grupo	Em dezembro de 81 apresentava lesões eritematosas infiltradas, anestésicas na face e MMSS e lesões eritemato-acastanhadas com cen-	Não realizada.	BAAR negativos	Em dezembro 81: Na derme granulomas de estrutura tuberculoides ao lado de células vacuolizadas. BAAR - neg.

(cont.)

TABELA 11 - EVOLUÇÃO, DADOS CLÍNICOS E EXAMES COMPLEMENTARES DOS CASOS 1, 4, 6, 7, 8 e 12 (cont.)

Observação	Evolução e Mitsuda	Exame dermatoneurológico	Histamino-reação	Baciloscopia	Exame histopatológico
6	<p>(cont.)</p> <p>BT. Mitsuda nesta data → +/++. Desde então vem tomando medicação regularmente. Em 5/82 cicatriz de Mitsuda.</p>	<p>tro claro, limites internos nítidos e externos imprecisos, anestésicas no tronco e MMII. Espessamento do Nn ciático-poplíteo-externo. Em maio 82, sem lesões dermatológicas aparentes. Com anestesia do dorso do pé E. Na face cubital D, sensibilidade preservada. Cubitais discretamente espessados.</p>			<p>O quadro pode corresponder à hanseníase dimorfa predominantemente tuberculóide.</p>
7	<p>Comparecendo ao Centro de Saúde e tomando medicação regularmente. Refere ter tido quadros reacionais e ter tomado corticóide. Mitsuda em 5/82 → + + +.</p>	<p>Máculas eritemato-hipocrômicas nos antebraços com anestesia termo-dolorosa superficial. Amiotrofia tenar e hipotenar, mais à D, com retração do dedo mínimo D. Cubitais espessados, mais à D., sendo este doloroso à palpação. Perda da força muscular à D. Na região da biópsia não tem anestesia, bem como no dedo mínimo E.</p>	<p>Incompletas máculas.</p>	<p>BAAR negativos</p>	<p>Em maio 82: Na derme, infiltrado inflamatório crônico de grau evidente, permeado por edema de grau médio perivascular e perineural, sem caráter histopatológico de especificidade. BAAR neg.</p>

(cont.)

TABELA 11 - EVOLUÇÃO, DADOS CLÍNICOS E EXAMES COMPLEMENTARES DOS CASOS 1, 4, 6, 7, 8 e 12 (cont.)

Observação	Evolução e Mitsuda	Exame dermatoneurológico	Histamino-reação	Baciloscopia	Exame histopatológico
8	Abandonou o tratamento em 1978. Mitsuda em 5/82 → +++.	Área de alopecia na região malar E, com anestesia termolocal dolorosa superficial. Boa cicatrização na região biopsiada, sensibilidade preservada ao longo do cubital E.	Incompleta na área.		Não realizado.
12	Tratou durante 16 meses e abandonou o tratamento.	Com anestesia termolocal dolorosa superficial em toda face cubital do braço e ante-braço E, bem como no dorso de ambos os pés.	Incompleta ao longo do cubital E.	BAAR positivos (+) granulosos.	Não realizado.

Observação=nº do doente; D=direito; E=esquerdo; BAAR=bacilos álcool-ácido-resistentes; neg.=negativos; Nn=nervo.

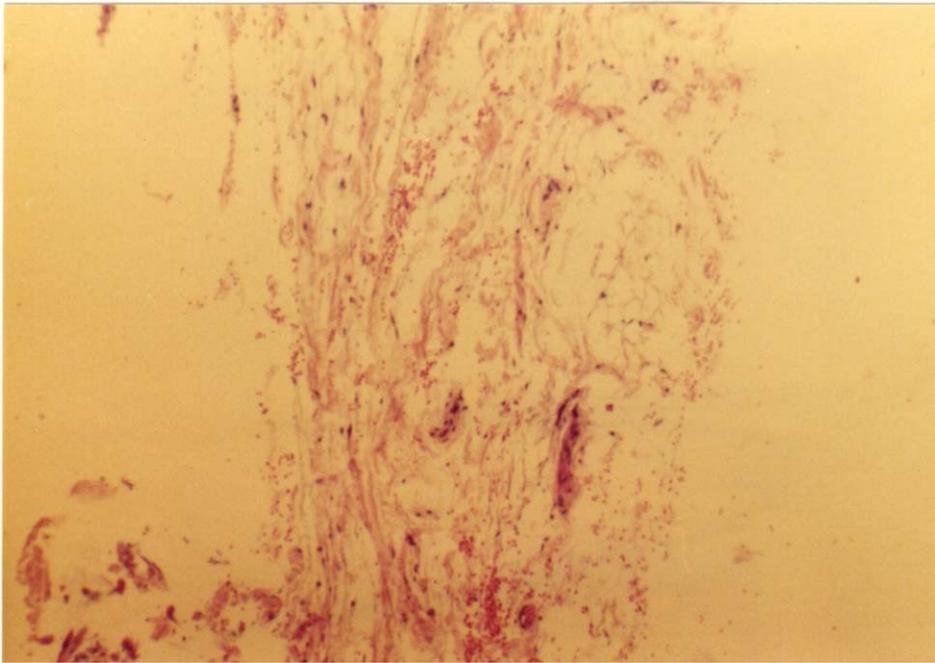


Fig. 1 - Epineuro de espessura normal. Baixa celularidade e tecido conjuntivo frouxo. Coloração: hema-oxilina-eosina. Aumento aproximado de 770 x. Doente nº1

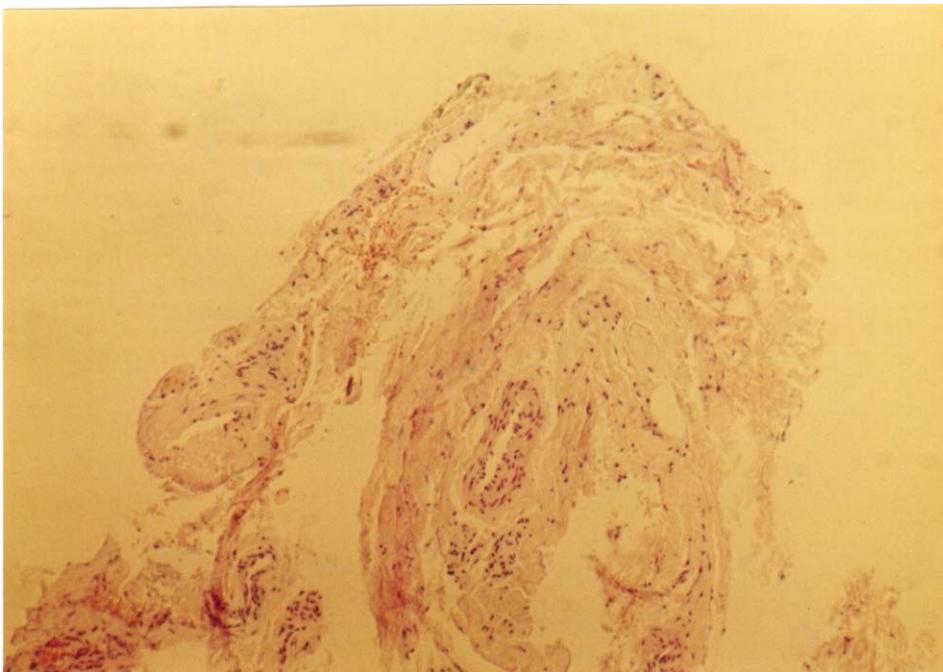


Fig. 2 - Epineuro espessado. Discreto infiltrado mononuclear em torno de pequenos vasos. Coloração: hematoxilina-eosina. Aumento aproximado de 700 x. Doente nº4.

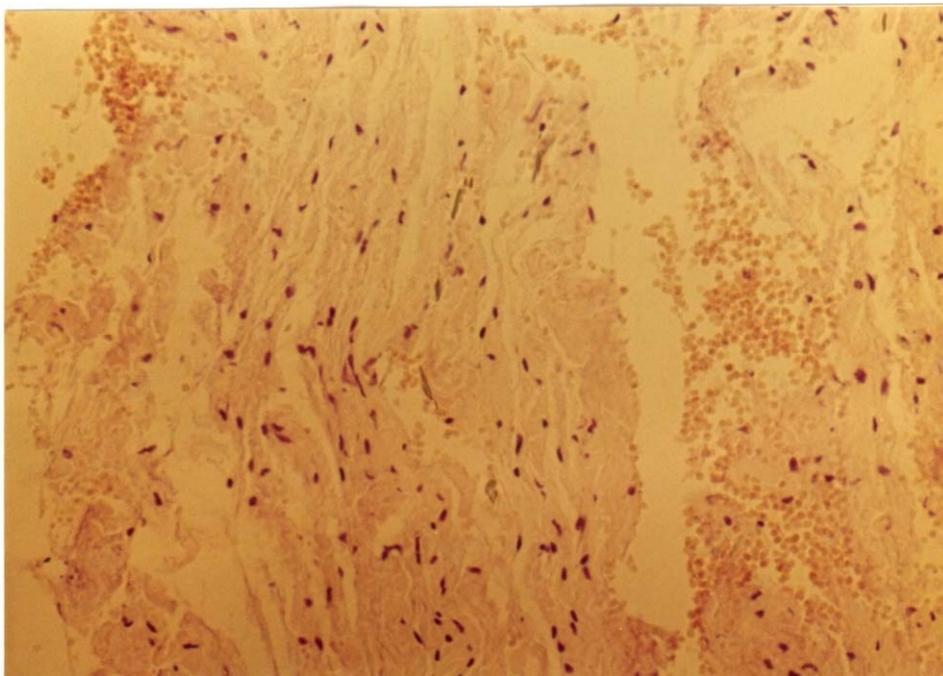


Fig. 3 - Epineuro espessado formado por várias camadas de fibroblastos e colágeno. Coloração: hematoxilina-eosina. Aumento aproximado de 1960 x. Doente nº 4.

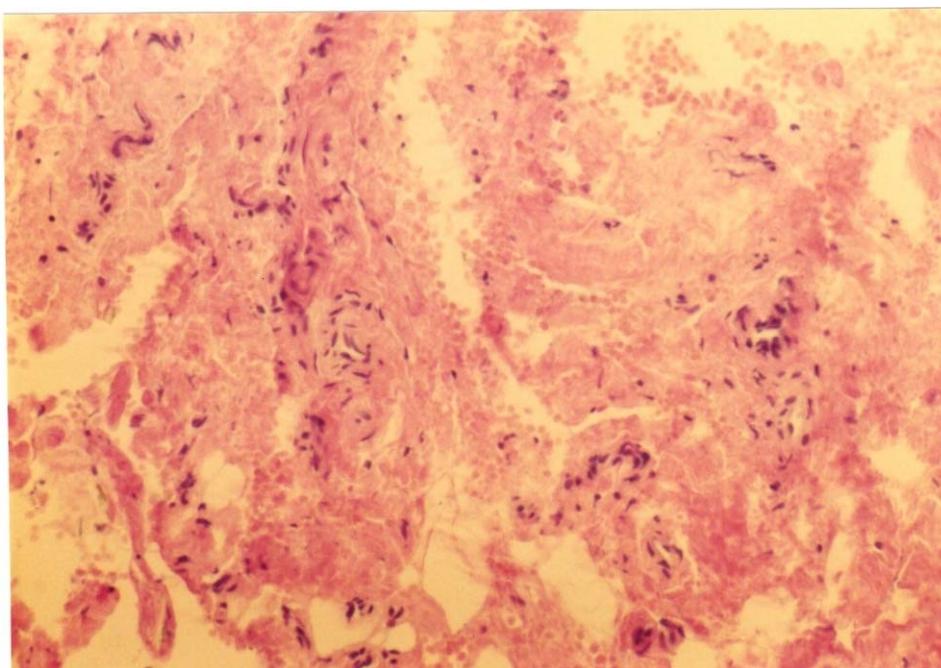


Fig. 4 - Epineuro pouco espessado formado por tecido conjuntivo denso. Discreto infiltrado mononuclear perivascular. Coloração: hematoxilina-eosina. Aumento aproximado de 1960 x. Doente nº 2.

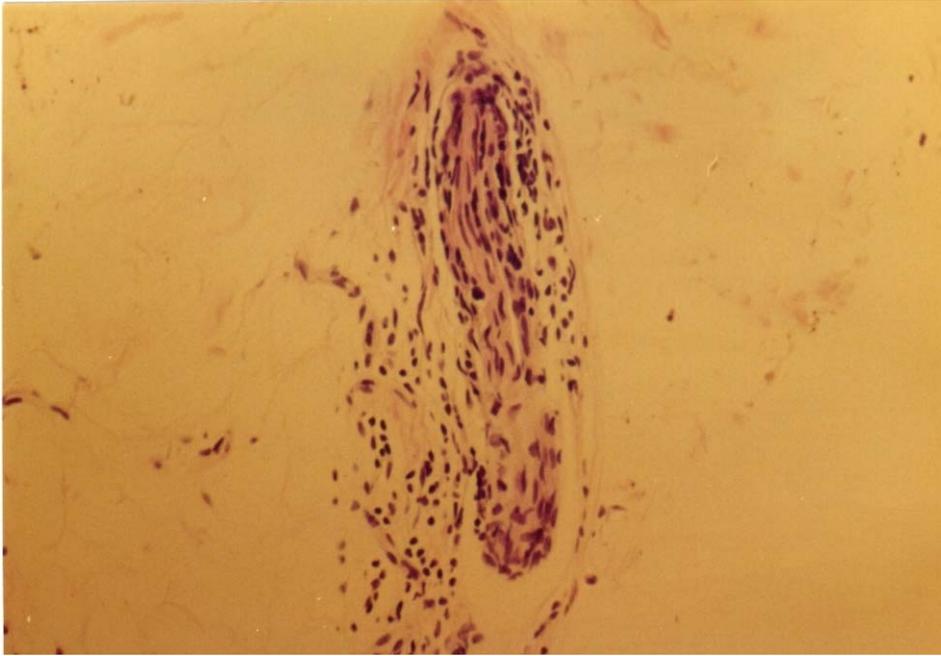


Fig. 5 - Filete nervoso com infiltrado mononuclear no peri neuro, situado em pleno epi neuro. Coloração: hematoxilina-eosina. Aumento aproximado de 1960 x. Doente nº 12.

5. COMENTÁRIOS

A diagnose precoce da hanseníase e muitas vezes problema para o hansenólogo. Considerando o freqüente acometimento do nervo cubital ao nível da goteira epitrocleana, o exame histopatológico do epineuro, nesta área, poderia trazer subsídios para o diagnóstico da moléstia.

Vários autores chamam a atenção para a freqüência do início neural na hanseníase^{4,5,7,12,13,39,43,82}, bem como para a grande dificuldade diagnóstica quando as lesões cutâneas não são aparentes^{2,8,9,19,34,40,78}.

Uma das características da hanseníase è o espessamento precoce dos nervos^{12,31,40,44,52}. Os nervos mais acometidos são os periféricos^{2,16,31,34,42,82,83}, destacando-se entre os troncos nervosos mais precocemente atingidos o nervo cubital, seguido do ciático-poplíteo-externo e do mediano^{4,5,12,13,16,23,31,39,40,42,48,51,57,67,76,78,83}

Destes, o mais acessível ao exame clínico e à exploração cirúrgica è o nervo cubital^{3,22,39,46,53,58,59} e seu maior espessamento ocorre ao nível da goteira epitrocleana^{3,15,22,38,46,49,50,53}

As alterações histopatológicas que ocorrem no filete nervoso e no perineuro estão, atualmente, bem esclarecidas^{14,21,24,26,29,35,36,37,39,47,52,53,61,68,69,79}, com a demonstração de BAAR nas fases iniciais da doença, em alguns casos^{2,14,19,35,43,57,68}

Alguns autores citam alterações do epineuro^{4,17,25,35,41,50,58,61} mostrando que seu acometimento è posterior ao do perineuro^{44,69,78}, através do estudo em autópsias^{38,58}, ou mesmo em biópsias de troncos nervosos^{11,37,70,72,81}.

Sendo o epineuro o tecido conjuntivo que envolve frouxamente os funículos nervosos, sua biópsia, feita com critério, não lesa o nervo, além de facilmente exequível ao nível da goteira epitrocleana, onde se encontra geralmente mais espessado^{74,75}.

A seleção dos doze doentes foi cuidadosa. Todos eram comprovadamente doentes de hanseníase indiferenciada, tendo pelo menos uma área de anestesia termo-dolorosa superficial histamino incompleta, não importando sua localização. Eram virgens de tratamento com baciloscopia negativa. Tinham histopatologias cutâneas incaracterísticas e pesquisas de BAAR negativas. A biópsia do epineuro cubital foi feita com concordância de todos os doentes.

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

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

Apenas um doente (nº 12) não apresentava lesões cutâneas aparentes. Dez doentes apresentaram, inicialmente, reações de Mitsuda negativas, enquanto que em dois doentes (nºs. 9 e 11) as reações de Mitsuda foram clinicamente positivas fracas (+). Estes dois doentes foram submetidos a biópsia do nódulo observado, constatando-se histopatologicamente a presença de granulomas do tipo tuberculóide e de raros BAAR.

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

A espessura macroscópica do epineuro não pôde ser constatada, uma vez que excisamos apenas uma pequena camada longitudinal do mesmo, com o máximo cuidado para não atingir os funículos.

O epineuro biopsiado foi então histopatologicamente estudado, em cortes seriados, e nas seguintes colorações: hematoxilina-eosina, tricrômico de Masson, Ziehl-Neelsen e Ziehl-wade.

Infelizmente não nos foi possível usar a técnica de coloração pelo Picrossirius e microscópio de polarização⁴¹, pois os blocos foram esgotados nos cortes acima referidos.

Dentre as alterações histopatológicas já descritas por outros autores^{4,17,25,35,50,58}, pudemos observar em nosso material de estudo o espessamento epineural a custa do aumento de colágeno e presença de fibroblastos em 9 doentes (em 3 destes o aumento foi discreto); infiltrado inflamatório linfomonocitário perivascular em 10 doentes; estruturas específicas em 2 doentes; no doente nº 9 tendência à formação de granuloma tuberculóide com células epitelióides, e no doente nº 12 a presença de BAAR em filete nervoso. Não observamos alterações vasculares^{4,58} nem hialinização eosinofílica do epineuro⁴.

Estes resultados são aparentemente decepcionantes. O quadro histopatológico mais freqüente foi o de espessamento do epineuro, a custa de colágeno e de fibroblastos, que, isoladamente, nada significaria, pois poderia ser apenas uma resposta do epineuro a um quadro inflamatório circunjacente, inclusive a micro-traumas repetidos⁸⁰.

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

Comparando as reações de Mitsuda, repetidas após este prazo, com as biópsias de epineuro iniciais, observa-se que os dois doentes (nos. 1 e 12) que permaneceram Mitsuda negativos, não tinham espessamento epineural digno de nota; o doente (nº6) que passou a apresentar reação de Mitsuda positiva fraca (+/++), tinha discreto espessamento do epineuro; os três restantes (nºs. 4, 7 e 8), que passaram a apresentar reações de Mitsuda francas (++ e +++) tinham espessamento epineural inicial.

Não obstante a espessura do epineuro variar ao longo do nervo, de nervo para nervo e de indivíduo para indivíduo^{74,75} esta relação entre o espessamento e a viragem do Mitsuda pode abrir uma nova perspectiva de estudo em relação ao prognóstico da doença.

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

Comentário especial merece a verificação de epineuro espessado nos doentes nos. 2, 3, 4, 7, 8 e 10, sem nenhuma referência a lesões dermatológicas e neurológicas clinicamente evidentes nos membros superiores. Neste mesmo teor, já num sentido evolutivo, foi verificado que o doente nº 7 desenvolveu, posteriormente, lesões clinicamente evidentes de hanseníase nos membros superiores. A reflexão sobre estes doentes e também sobre o doente nº 12, antes referido, onde inexistiam lesões cutâneas aparentes, pode conduzir o pensamento a seguinte cogitação: o epineuro, nos casos observados, poderia estar já acometido, antes da existência de lesões clinicamente evidentes.

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

Os outros 6 doentes não foram reexaminados após 4 a 5 anos, pela impossibilidade de localizá-los. Porém, durante o período em que foram examinados, não foram observadas alterações sensitivo-motoras.

6. CONCLUSÕES

- I- - Nos doze doentes referidos nesta contribuição ao estudo histopatológico do epineuro cubital, as biópsias realizadas mostraram-se de técnica relativamente simples, e, o que é muito importante, não lesivas ao nervo, sem qualquer seqüela.
- II - A biópsia do epineuro cubital nos doentes n^{os}. 9 e 12 pode ser considerada como decisiva no diagnóstico precoce laboratorial da hanseníase nesses casos.
- III - Nos três doentes (n^{os}. 5, 6 e 9) que apresentaram lesões iniciais dos membros superiores, o epineuro revelou-se espessado ao histopatológico.
- IV - Nos doentes n^{os}. 2, 3, 4, 7, 8 e 10, que não apresentaram, clinicamente, lesões nos membros superiores, foi constatado, histopatologicamente, espessamento epineural, que poderia contribuir para o diagnóstico precoce da hanseníase.
- V - Em apenas três doentes (n^{os}. 1, 11 e 12) o epineuro não se revelou histopatologicamente espessado, sendo que os doentes n^{os}. 1 e 11 não apresentaram lesões iniciais nos membros superiores.
- VI - O quadro histopatológico mais freqüentemente encontrado foi o espessamento a custa do aumento do colágeno e de fibroblastos.
- VII - No estudo do espessamento precoce do epineuro cubital observou-se ocorrência de espessamento epineural nos doentes em que houve viragem de Mitsuda (n^{os}. 2, 6, 7 e 8). Nos doentes n^{os}. 1 e 12, cujos epineuros se apresentaram com espessura aparentemente normal, o Mitsuda permaneceu negativo.
- VIII - O estudo do espessamento precoce do epineuro pode contribuir para a diagnose precoce. Há possibilidade de que al-

terações de epineuro estejam relacionadas a forma clínica da hanseníase. Maior número de observações, incluindo necessariamente grupo controle, permitirão situar o valor do exame histopatológico do epineuro na diagnose precoce. Este estudo sugere possível relacionamento entre alterações do epineuro e forma clínica da hanseníase, na sua evolução.

7. RESUMO

Doze doentes de hanseníase, grupo indiferenciado, com baciloscopia negativa e virgens de tratamento, foram submetidos a biópsia de epineuro cubital para estudo histopatológico. Todos os doentes foram observados clinicamente um mês após, e seis destes puderam ser examinados 4 a 5 anos após.

A histopatologia do epineuro mostrou existência de bacilos álcool-ácido-resistentes em um doente, e tendência a formação de granuloma tuberculóide em outro. Em nove doentes pôde-se observar espessamento epineural, e em seis, infiltrado inflamatório linfomononuclear perivascul ar.

O exame clínico após 1 mês nos 12 doentes e também após 4 a 5 anos em 6 deles demonstrou a **inocuidade** da biópsia realizada. Quatro a cinco anos após a observação inicial, o exame clínico mostrou que dois doentes que permaneciam Mitsuda negativos não apresentavam epineuro histopatologicamente espessado no início, enquanto que em quatro doentes que passaram a apresentar Mitsuda positivo o exame histopatológico inicial revelara espessamento epineural.

Dos nove doentes que apresentavam epineuro histopatologicamente espessado, seis não mostravam lesões iniciais nos membros superiores.

O estudo do espessamento precoce do epineuro cubital merece, portanto, especial destaque, devendo ser realizado em maior número de doentes e em grupo de controle, pois no seguimento de quatro dos seis doentes, observou-se espessamento epineural e viragem de Mitsuda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. ALMEIDA NETO, E. Ensino da hansenologia. Editorial. Hansen.Int., 6(2):101-102, 1981.
2. ALMEIDA NETO, E.; DIAS JORGE, M.; LOBO, O.P.; MIGDAL, S. Diagnostico precoce da hanseníase de Virchow (lepra lepromatosa), pela exploração clínica e exame histopatológico de nervos superficiais cutâneos. Bol.Serv. Nac.Lepre, 29(1/2): 29-33, 1970.
4. ANTIA, N. H.; PANDYA, S.S.; DASTUR, D.K. Nerves in the arm in leprosy. I. Clinical, electrodiagnostic and operative aspects. Int.J.Lepre., 38(1);12-29, 1970.
5. ANTOLA, M.C.; ORTIZ, M.C.; VAQUERO, N.; JAURRIETA, C.; ALCON, R.D.; TORCHINSKY, O.M. Las neuropatias hansenianas. Temas Leprol., 21 (63/64) 1-123, 1978.
6. ARAICO SALAZAR, J. Síndrome neurológico en la lepra. México, 1963. 134p. (Tese - Facultad Nacional de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de Mexico)
8. ARGUELLES CASALS, D. La classification sud-americaine de la lepre. Ann.Derm.Syph., 7(11): 429-433, 1947.
7. AZULAY, R.D. Manifestações iniciais e formas clínicas da lepra: sua importância epidemiológica. In: CONFERÊNCIA PANAMERICANA DE LEPPA, 2., Rio de Janeiro, 1946. Actas. v.1, p.110-117.
- 8 BASOMBRI0, G. & BOSQ, F.J.P. Lepra lepromatosa de comienzo oligoneurítico puro. Leprologia, 4(3):31, 1959.
9. BELDA, W. A endemia da hanseníase no Estado de São Paulo: situação atual, tendência secular, 1924-1970. São Paulo, Fundação Paulista Contra a Lepra, 1974. 332p. (Tese - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo)

*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). Referências bibliográficas; NB-66. In: ---. Normas ABNT sobre documentação. Rio de Janeiro, 1978.v1, p.13-27.

10. BINFORD, C.H. The histological recognition of the early lesions of leprosy. Int.J.Lepr., 39 (2):225-230, 1971.
11. BRANCO RIBEIRO, E. Achado cirúrgico em um caso de lepra nervosa considerado extinto. Rev.Bras.Leprol.,6 (n.esp.):175-176, 1938.
13. BRESANI SILVA, F. El síndrome neural leproso: ensayo de sistematización. Lima, Rev. Peruana de Salud Pública, 1958. 470p.
14. BROTTTO, W. Aspectos neurológicos da lepra. Rev.Bras.Leprol., 22(2):135-144, 1954.
15. CALLAWAY, J.C.; FITE, G.L.; RIORDAN, D.C. Ulnar and median neuritis due to leprosy. Report of one hundred cases treated surgically.Int.J.Lepr., 32 (3):285-291, 1964.
16. CARAYON,A. Chirurgie directe des gros troncs nerveux dans la lepre. J.Chir., 99(2):235-274, 1970.
16. CHATTERJI, S.N. Thickened nerves in leprosy in relation to skin lesions. Int.J.Lepr.,1(3):283-292, 1933.
17. CHATTERJI, S.N. Tickening of the ulnar nerve in leprosy and its treatment. Lepr.India, 23(1):74-82, 1951.
18. COCHRANE, R.G. Neuritis in leprosy.In: COCHRANE, R.G. & DAVEY, T.F., eds. Leprosy in theory and practice. 2.ed.Bristol, John wright, 1964. cap.24, p.410-417
19. COHEN, S. Análise dos resultados de 5051 exames histopatológicos em suspeitos de hanseníase no período de 1975 a 1980 efetuados na Seção de Anatomia Patológica do Instituto de Saúde do Estado de São Paulo. São Paulo, 1981. 50p. (Tese - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo)
20. DANIELSSEN, D.C. & BOECK, W. Trait de la spédalskhed ou éléphantiasis des grecs. Paris, Baillièrè, 1848 535 p.

21. DASTUR, D.K. The role of the perineurium as revealed in leprous neuritis. In: ALL INDIA LEPROSY WORKERS CONFERENCE, 14. / CONFERENCE OF THE INDIAN ASSOCIATION OF LEPROLOGISTS, 10., Baroda, 1976 apud Lepr.India, 48(suppl.4):500-503, 1976.
22. DASTUR, D.K.; PANDYA, S.S.; ANTIA, N.H. Nerves in the arm in leprosy. II. Pathology, pathogenesis and clinical correlations. Int.J.Lepr., 38(1):30-48, 1970.
23. DEHIO, K. On the lepra anaesthetica and the pathogenetical relation of its disease: appearances. Lepr.India, 4(2): 78-83, 1952.
24. DEJERINE, J. & LELOIR, H. Recherches anatomopathologiques et cliniques sur les alterations nerveuses, 19 dans eñ certains cas de gangrene, 29 dans la lepre. Arch.Phisiol. Norm.Pathol., nov./dec., 1881 apud G.Ital.Mal.Vener., 17:59, 1882.
25. DISCAMPS, G. & CARAYON, A. Les lesions nerveuses dans la lepre en fonction de la topographie et du calibre des nerfs: etude histo-pathologique. Med.Trop., 37(4): 473-478, 1977.
26. FITE, G.L. The pathology and pathogenesis of leprosy. Ann.N.Y.Acad.Sci., 54(1): 28-33, 1951.
27. FITE, G. L. The vascular lesions of leprosy. Int.J.Lepr., 9(2):193-202, 1941.
28. GOMEZ ORBANEJA, J. & GARCIA PEREZ, A. Lepra. Madrid, Montalvo, 1953. 387p.
29. GRIECO, V. Aspectos histológicos das nevrites na lepra. Rev.Bras.Leprol., 4(3):271-305, 1936.
30. HANSEN, G.A. Causes of leprosy. Int.J.Lepr., 23(3): 307-309, 1955.

31. HANSEN, G.A. & LOOFT, C. Leprosy: in its clinical and pathological aspects. Bristol, John Wright, 1895. 159p.
32. HARKIN, J.C. Localization of the cellular site of collagen synthesis in peripheral nerves by electron microscopic autoradiography using H^3 - Proline. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEUROPATHOLOGY, 5., Zurich, 1965. Proceedings. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1966. p.861-863. (International Congress Series, 100)
33. HAYASHI, F. Mitsuda's skin reaction in leprosy. Int.J.Lepr. 1(1):31-38, 1933.
34. HESSE, J. Lesiones nerviosas de la lepra. Rev.Colomb.Leprol. 1(4):299-310, 1940.
35. IYER, C.G.S. Predilection of M. leprae for nerves. Neurohistopathologic observations. Int.J.Lepr. 33(2/3): 634-645, 1965.
36. JEANSELME, E. Etude anatomo-clinique. II. Caractères histologiques et bactériologiques de la névrite hansénienne. In: La lépre. Paris, Doin, 1934. p.373-381.
38. JOB, C.K. Mycobacterium leprae in nerve lesions in lepromatous leprosy: an electron microscopic study. Arch. Path., 89(3):195-207, 1970.
39. JOB, C.K. & DESIKAN, K.V. Pathologic changes and their distribution in peripheral nerves in lepromatous leprosy. Int.J.Lepr., 36(3):257-270, 1968.
41. JULIAO, O.F. Contribuição para o estudo do diagnóstico clínico da lepra nervosa. São Paulo, 1945. 203p. (Tese - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo)
42. JULIAO, O.F. As manifestações neurológicas da lepra. Rev.Med., 47(2):63-71, 1963.

41. JUNQUEIRA, L.C.U.; MONTES, G.S.; ALMEIDA NETO, E.; BARROS, C.; TEDESCO-MARCHESE, A.J. The collagen of permanently damaged nerves in human leprosy. Int.J.Lepr., 48(3): 291-297, 1980.
42. KEAN, B.H. & CHILDRESS, M.E. A summary of 103 autopsies on leprosy patients on the isthmus of Panama. Int.J. Lepr., 10(1):51-58, 1942.
43. KHANOLKAR, V.R. Studies in the histology of early lesions in leprosy. New Delhi, Indian Council of Medical Research, 1951. 18 p. (Special Report Series, 19).
44. KLINGMÜLLER, V. Periphere Nerven. In: JADASSOHN, J. Handbuch der Haut and Geschlechtskrankheiten. Berlin, 1930. v.10, pt.2, p.452-455.
45. LANGUILLON, J. & CARAYON, A. La nevrite lépreuse. In: Précis de léprologie: clinique et thérapeutique de la lepre en Afrique Noire. Paris, Masson, 1969. p.93-101.
46. LEVIT, L. Aspectos neurológicos de la lepra. Rev.Neurol. B.Aires, 10(1):12-65, 1945.
47. LIE, H.P. Lèpre de la moelle épinière et des nerfs périphériques. Arch.Derm.Syph., 73:3-171, 1904 apud Ann.Derm.Syph., 6:802-805, 1905.
48. LOWE, J. A study of macules in nerve leprosy with particular reference to the "tuberculoid" macule. Lepr.India, 8(3): 97-112, 1936.
49. LOZANO RIAL, R.M. Neurodositis del nervio cubital a nivel del codo (tunel epitrocleo-olecraneano). Leprologia, 19(1):43-45, 1974.
50. MANZI, R.O.; ROZENWURCEL, H.J.; MAU, L.L.; BAUDINO, R.A.; MARZETTI, A.A. Patología y clinica de las alteraciones del nervio cubital en la enfermedad de Hansen. Leprologia, 18(2): 116-122, 1973.

51. MARIANO, J. Considerações sobre os aspectos clínicos e localização da nevrite leprosa. Arq.Mineir.Leprol., 13(2): 136-139, 1953.
52. MITSUDA, K. & OGAWA, M. A study of one hundred and fifty autopsies on cases of leprosy Int.J.Lepr., 5(1):53-60, 1937.
53. MONRAD-KROHN, G.H. The neurological aspect of leprosy ("Spedalskhed"). Christianis, Jacob Dybwad, 1923. 78 p.
54. MONRAD-KROHN, G.H. Observations cliniques sur l'aspect neurologique de la lèpre. In: CONFERENCE INTERNATIONALE DE LA LÈPRE, 3., Strasbourg, 1923. Communications et débats. Paris, Baillièrè, 1924. p.207-219.
56. MUIR, E. Aspectos clínicos e histológicos das lesões dos nervos. In: Lepra: diagnóstico, tratamento e profilaxia; trad. Hamilton Palermo. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra, 1947, cap. 7, p.32-37.
58. MUIR, E. & CHATTERJI, S.N. Leprous nerve lesions of the cutis and subcutis. Int.J.Lepr., 1(2):129-147, 1933.
59. PANDYA, N.V. Skin, dartos, and nerve biopsies as aids to diagnosis in leprosy. Plast.Reconstr.Surg., 54(1): 70-80, 1974.
58. PARDO CASTELLO, V.-& PIÑEYRO, R. Los cambios anatomo-patológicos de los nervios en la lepra lepromatosa. In: CONGRESO INTERNACIONAL DE LA LEPRO, 5., Habana, 1948. Memoria. Cuba, Cenit, 1949 p.541-544.
59. PARDO CASTELLO, V; TIAN, F.R.; PIÑEYRO, R. Nerve lesions of leprosy. Arch.Derm.Syph., 55(6):783-792, 1947.
60. PEARSON, J.M.H. & ROSS, W.F. Nerve involvement in leprosy: pathology, differential diagnosis and principles of management. Lepr.Rev., 46(3):199-212, 1975.
61. PEARSON, J.M.H. & WEDDELL, A.G.M. Perineural changes in untreated leprosy. Lepr.Rev., 46(1):51-67, 1975.

62. PUPO, J.A. Do tratamento domiciliar. Tema II do Simpósio sobre "Avaliação da Profilaxia Geral da Hanseníase" a par tir da década de 60. In: CONGRESSO NACIONAL DE HANSENOLOGIA (LEPROLOGIA), 1., Juiz de Fora, 1974 apud Rev.Méd. Juiz de Fora, 15(54/60):1136-1142, 1972/1974.
63. RABELLO, F.E. 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.
64. RABELLO, F.E. Hanseniasis: the polar concept as it stands today. Editorial. Int.J.Lepr., 48(3):318-321, 1980.
65. RIDLEY, D.S. & JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int.J.Lepr., 34(3):255-273, 1966.
66. RIDLEY, D.S. & WATERS, M.F.R. Significance of variations within the lepromatous group. Lepr.Rev., 40(3):143-152, 1969.
67. ROTBERG, A. & BECHELLI, L.M. Relação da histologia e fisiologia patológicas com manifestações clínicas. In: Tratado de leprologia. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra, 1944 v.2, cap.15, p.421-435.
68. SABRAZÉS, M. Diagnostic de la lépre nerveuse pure au début de son volution par l'examen bactérioscopique d'un filet nerveux sensitif excisé au niveau d'une zone analgésique: rôle des moustiques dans l'inoculation de la lépre. J.Physiol.Pathol.Gen., 2:985-992, 1900.
69. SILVEIRA, L.M. Neurites lepróticas. In: CONFERENCIA PANAMERICANA DE LEPROLOGIA, 2., Rio de Janeiro, 1946. v.2, p.203-210.
70. SKINSNES, O.K. & YAMASHIRO, K.M. Morphology and pathogenesis of peripheral nerve involvement in leprosy. Int.J.Lepr., 38(3):351-352, 1970.

71. SOUZA CAMPOS, N. & BECHELLI, L.M. Sintomatologia nervosa da lepra. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra, 1946. 193p.
72. SOUZA CAMPOS, N.& BRANCO RIBEIRO, E. Nevrite e caseose de nervo na lepra tuberculóide. Rev.Bras.Leprol.,7 (n.esp.). 221-223, 1939.
73. STONER, G.L.Importance of the neural predilection of Mycobacterium leprae in leprosy. Lancet, 2(8150): 994-996, 1979.
74. SUNDERLAND, S. The connective tissues of peripheral nerves. Brain, 88:841-854, 1965.
75. SUNDERLAND, S. The internal anatomy of nerve trunks in relation to the neural lesions of leprosy. Brain, 96(4): 865-888, 1973.
76. TEDESCO-MARCHESE, A.J. Contribuição ao estudo do tratamento cirúrgico das neurites hansenianas.São Paulo, 1980.71p. (Tese - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo)
77. THOMAS, P.K. & OLSSON, Y. Microscopic anatomy and function of the connective tissue components of the peripheral nerve. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; LAMBERT, E.H., eds. Peripheral neuropathy. Philadelphia, Saunders, 1975. v.1, cap.9, p.168-189.
78. TOLOSA, A. Nevrites leprosas. Bol. Soc.Med.Cir.S. Paulo, 1:161-181, 1930.
79. TORSSUJEW, N.A. Morphologic changes of the cutaneous nerves in leprosy.Int.J.Leprol., 8(4): 467-480, 1940.
80. URICH, H. Diseases of peripheral nerves: general pathology of the peripheral nervous system. In: BLACKWOOD, W.; CORSELLIS, J.A.N.; MCMENEMEY, W.H., eds. Greenfield's neuropathology. 3.ed. London, Edward Arnold, 1976, cap.16, p.688-770.

81. WEDDELL, A.G.M.; PEARSON, J.M.H.; MORRIS, J.H. Mechanisms of nerve damage in tuberculoid and lepromatous leprosy. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 10., Bergen, 1973. Transactions apud Int.J.Lepr., 41(4):630, 1973.
82. WEDDELL, G.; PALMER, E.; REES, R.J.W.; JAMISON, D.G. Experimental observations related to the histopathology of leprosy. In: WOLSTENHOLME, G.E.W. & O'CONNOR, M., eds. Pathogenesis of leprosy. London, Churchill, 1963. p.3-30. (Ciba Foundation Study Group, 15).
83. WOIT, O. Das Rückenmark, die peripheren Nerven and die Hautflecken bei der Lepra maculoanaesthetica. Lepra. Bibliotheca Internationalis, 1(1/2):50-62, 1900.

Títulos dos periódicos abreviados segundo:

WORLD MEDICAL PERIODICALS. 3.ed. New York, World Medical Association, 1961. 407p.