

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ALINE PINHEIRO MARTINS DE OLIVEIRA

**Distinção clínico-eletrofisiológica entre a
neuropatia hereditária com suscetibilidade à
pressão e a neuropatia hansênica**

Ribeirão Preto

2018

ALINE PINHEIRO MARTINS DE OLIVEIRA

Distinção clínico-eletrofisiológica entre a neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão e a neuropatia hansênica

Tese de Doutorado, apresentada ao Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Neurologia

Área de Concentração: Neurologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Wilson Marques Junior

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Ribeirão Preto

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Oliveira, Aline Pinheiro Martins de

Distinção clínico-eletrofisiológica entre a neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão e a neuropatia hansênica. Ribeirão Preto, 2018.

167 p.: il.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia Clínica.

Orientador: Marques Jr, Wilson.

1. Neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão. 2. HNPP. 3. Hanseníase. 4. Neurofisiologia. 5. Estudo da condução nervosa. 6. Neuropatia periférica. 7. Mononeuropatia múltipla.

Nome: OLIVEIRA, Aline Pinheiro Martins de
Título: Distinção clínico-eletrofisiológica entre a neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão e a neuropatia hansênica

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Neurologia

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Aos meus pais, Sebastião e Neila, com amor, respeito e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Wilson Marques Junior, pela oportunidade de ter sua orientação no mestrado e doutorado. Obrigada pela disponibilidade, paciência, respeito, ensino e exemplo de vida.

Ao Prof. Dr. Amilton Antunes Barreira, por todo o ensino em Doenças Neuromusculares, pela valorização da semiologia neurológica e pelo incentivo à pesquisa científica.

Ao Prof. Dr. Francisco Silveira Guimarães e à Prof^a. Elaine Del Bel, pela oportunidade na Iniciação Científica no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pelo aprendizado e experiência na pesquisa básica e pelos anos de convivência.

Ao Prof. Dr. João Pereira Leite, pela orientação na Iniciação Científica em Neurologia Clínica nos últimos anos da faculdade, pela oportunidade de aprendizado e vivência na Neurologia durante a graduação.

Aos funcionários, médicos residentes, médicos assistentes e professores do departamento de Neurologia e Dermatologia, da Neurofisiologia Clínica, da Neurogenética e Laboratório de DNA do Laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental, pelo trabalho, dedicação e contribuição com este estudo.

Ao Prof. Dr. Tonicarlo Rodrigues Velasco, pela orientação em relação à estatística, ao Cássio Reis, estatístico do Departamento, pelo trabalho e cooperação, à Silvana e à Ivana da secretaria da pós-graduação da Neurologia e à Cristina e ao Henrique do Serviço de Arquivo Médico, pela atenção e disponibilidade.

Aos pacientes avaliados neste estudo, acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, alguns ainda em seguimento, pelo aprendizado por meio de seus relatos, exames e diagnósticos.

Ao meu esposo Wislei, às minhas filhas Beatriz e Helena, aos meus pais Sebastião e Neila, à minha irmã Elaine e a todos os familiares e amigos que de alguma forma me ajudaram, incentivaram e tornaram possível a realização deste trabalho, com amor e gratidão.

“As verdades são fáceis de entender uma vez que foram descobertas; a questão é descobri-las.”

Galileu Galilei

RESUMO

OLIVEIRA, A.P.M. **Distinção clínico-eletrofisiológica entre a neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão e a neuropatia hansênica.** 167p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

A neuropatia hansênica e a neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão (Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies - HNPP) são mononeuropatias múltiplas em que os estudos da condução nervosa (ECN) mostram geralmente alentecimento focal em topografias muito semelhantes. Na ausência de uma história familiar de HNPP e das manifestações na pele típicas da hanseníase, o diagnóstico diferencial entre elas pode ser muito difícil. Procurando identificar características que ajudassem a distinguir essas doenças, revisamos e catalogamos os dados da história clínica e dos ECN de 39 pacientes com HNPP e 78 pacientes com neuropatia hansênica. A manifestação inicial mais frequente na hanseníase foi o déficit sensitivo (43 pacientes-55.1%) e na HNPP foi a fraqueza muscular localizada indolor (24 pacientes-61%). Fraqueza muscular foi significativamente superior na HNPP e déficit sensitivo foi significativamente superior na hanseníase ($p < 0.001$). A evolução clínica foi estável ou progressiva até o tratamento em todos os pacientes com hanseníase e na HNPP dez pacientes (25.6%) tiveram um curso progressivo e 29 (74.4%) uma evolução com flutuações. O padrão predominante ao exame neurológico foi a mononeuropatia múltipla: 66 pacientes (84.6%) na hanseníase e 26 pacientes (66.7%) na HNPP. Espessamento neural foi mais frequente na hanseníase ($p = 0,001$) e déficit sensitivo intradérmico foi observado somente na hanseníase ($p < 0,001$). Episódio prévio ou atual de paralisia aguda de nervo foi referido somente na HNPP ($p < 0,001$). O padrão dos ECN prevalente foi a neuropatia sensitivo-motora assimétrica com alentecimento focal da condução (NSMAAF): 44 pacientes (56.4%) na hanseníase e 31 pacientes (94.0%) na HNPP. Os parâmetros clínicos mais úteis em distinguir as duas doenças foram: a perda sensitiva intradérmica com comprometimento precoce das fibras finas e ocorrência de reação hansênica na hanseníase; o envolvimento motor inicial predominante, episódios de paralisia aguda de nervo e a evolução com flutuações na HNPP. Se o paciente a ser avaliado apresentar mononeuropatia múltipla com alentecimentos focais da velocidade de condução, os seguintes achados neurofisiológicos sugerem hanseníase: a não detecção de potenciais sensitivos ou motores, a redução da amplitude dos potenciais de ação sensitivos dos nervos sural, fibular superficial e radial superficial ($< 8,8 \mu V$), a redução da amplitude do potencial de ação muscular composto dos nervos ulnar e tibial posterior, a redução da velocidade de condução do potencial de ação muscular composto do nervo ulnar motor no segmento do antebraço ($< 43 \text{ m/s}$) e a presença de dispersão temporal frequente; enquanto os seguintes achados sugerem HNPP: aumento desproporcional da latência distal do nervo mediano motor e a presença de bloqueio de condução.

Palavras-chave: Neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão. HNPP. Neuropatia periférica. Hanseníase. Estudos da condução nervosa.

ABSTRACT

OLIVEIRA, A.P.M. **Clinical and electrophysiological distinction between the hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and the Hansen's disease neuropathy.** 167p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

The Hansen's disease neuropathy (HDN) and the Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies (HNPP) are multiple mononeuropathies whose nerve conduction studies (NCS) usually show focal slowing at very similar topographies. In the absence of a family history of HNPP and the typical skin manifestations of HD, the differential diagnosis between them may be very difficult. In order to identify characteristics that may distinguish these diseases, we reviewed the data of 39 patients with HNPP and of 78 patients with HDN. The most frequent presenting sign was a sensory deficit in 43 patients (55.1%) in the HDN and a localized painless muscular weakness in 24 patients (61%) in the HNPP. Muscle weakness was significantly higher in HNPP and sensory deficit was significantly higher in leprosy ($p < 0.001$). The disease was stable or progressive until treatment in all patients with HDN and among HNPP ten patients (25.6%) had a progressive course and 29 (74.4%) an intermittent evolution. Neural thickening was more frequent in leprosy ($p = 0.001$) and intradermal sensory deficit was observed only in leprosy ($p < 0.001$). Previous or current episode of acute nerve palsy was reported only in HNPP ($p < 0.001$). The predominant pattern on neurological examination was the multiple mononeuropathy: 66 patients (84.6%) in the HDN and 26 patients (66.7%) in the HNPP. The most prevalent pattern of NCS was an asymmetric sensorimotor neuropathy with focal slowing (ASMNFS): 44 patients (56.4%) in HDN and 31 patients (94.0%) in HNPP. The most helpful clinical parameters in distinguishing these diseases were the presence of leprosy reaction and the intradermal sensory loss with predominant early involvement of small nerve fibers in HDN; the initial predominant motor involvement, episodes of acute nerve palsies and the intermittent evolution in HNPP. If the patient evaluation show a pattern of multiple mononeuropathy with focal slowing, the following neurophysiological findings suggest HDN: no detection of sensory or motor potentials, amplitude reduction of the sural, superficial fibular and superficial radial ($< 8.8 \mu V$) nerves, amplitude reduction of the motor ulnar and posterior tibial nerves, reduction of the conduction velocity of the motor ulnar nerve at the forearm segment ($< 43 \text{ m/s}$) and the presence of frequent temporal dispersion; while the following findings suggest HNPP: a disproportionate increase in the motor distal latency of the median nerve and the presence of conduction block.

Key words: Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. HNPP. Hansen's disease. Leprosy. Peripheral neuropathy. Nerve conduction studies.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 – Curva ROC da VC do nervo ulnar motor no segmento do antebraço	106
Figura 2 – Curva ROC da amplitude do nervo radial superficial	108
Figura 3 – Achados clínicos e neurofisiológicos sugestivos do diagnóstico diferencial entre a neuropatia hansênica e a HNPP	141
Gráfico 1 – Porcentagens de anormalidade da condução sensitiva.....	102
Gráfico 2 – Porcentagens de anormalidade da condução motora.....	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Nervos sensitivos, respectivos pontos de registro e estimulação, valores de normalidade quanto à amplitude e velocidade de condução.....	73
Tabela 2 – Nervos motores avaliados, respectivos pontos de registro e estimulação, valores de normalidade quanto à amplitude, velocidade de condução, latência distal e latência mínima da onda F	73
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes segundo a idade em anos.....	73
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes segundo o sexo	74
Tabela 5 – Achados clínicos dos pacientes com HNPP e hanseníase	80
Tabela 6 – Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase segundo o padrão ao exame neurológico	83
Tabela 7 – Distribuição segundo a forma clínica da hanseníase	84
Tabela 8 – Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase segundo o diagnóstico final da eletroneuromiografia	86
Tabela 9 – Padrões da ENMG e as formas clínicas da hanseníase	87
Tabela 10 – Proporção de resultados do nervo mediano motor.....	88
Tabela 11 – Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo mediano motor.....	89
Tabela 12 – Proporção de resultados do nervo ulnar motor	90
Tabela 13 – Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo ulnar motor	91
Tabela 14 – Proporção de resultados do nervo fibular profundo.....	92
Tabela 15 – Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo fibular profundo.....	93
Tabela 16 – Proporção de resultados do nervo tibial posterior	94
Tabela 17 – Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo tibial posterior	94
Tabela 18 – Proporção de resultados do nervo radial superficial.....	95

Tabela 19 – Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo radial superficial....	95
Tabela 20 – Proporção de resultados do nervo mediano sensitivo	96
Tabela 21 – Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo mediano sensitivo.	97
Tabela 22 – Proporção de resultados do nervo ulnar sensitivo.....	98
Tabela 23 – Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo ulnar sensitivo.....	98
Tabela 24 – Proporção de resultados do nervo sural.....	99
Tabela 25 – Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo sural.....	99
Tabela 26 – Proporção de resultados do nervo fibular superficial.....	100
Tabela 27 – Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo fibular superficial.	101
Tabela 28 – Frequência de anormalidade dos nervos na hanseníase e na HNPP .	102
Tabela 29 – Variáveis com diferença significativa entre HNPP e hanseníase em relação aos percentuais de anormalidade.....	104
Tabela 30 – Variáveis com diferença significativa entre HNPP e hanseníase, comparando as médias das respostas detectadas alteradas em relação aos limites da normalidade.....	105
Tabela 31 – Curva ROC e valores preditivos das variáveis com diferença significativa entre HNPP e hanseníase.....	106
Tabela 32 – Variáveis com diferença significativa entre HNPP e hanseníase com alentecimento focal (respostas detectadas alteradas em relação aos limites da normalidade)	111
Tabela 33 – Curva ROC e valores preditivos das variáveis com diferença significativa entre HNPP e hanseníase com alentecimento focal	112

ABREVIATURAS E SIGLAS

Amp	Amplitude
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BC	Bloqueio de condução
CMT	Charcot-Marie-Tooth
CMT1A	Charcot-Marie-Tooth tipo 1A
DD	Dimorfa-dimorfa
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Dp	Desvio padrão
Dt	Dispersão temporal
DT	Dimorfa-tuberculoide
DV	Dimorfa-virchoviana
ECN	Estudos da condução nervosa
ENMG	Eletroneuromiografia
Es	Especificidade
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HNPP	Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies
IB	Índice baciloscópio
ILT	Índice de latência terminal
kDa	kilodalton
LD	Latência distal
MB	Multibacilar
NSMAAF	Neuropatia sensitivo-motora assimétrica com alentecimento focal
OF	Onda F
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAMC	Potencial de ação muscular composto
PAS	Potencial de ação sensitivo
PB	Paucibacilar
PIDA	Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda
PIDC	Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica
PMP2	Proteína da mielina periférica de 22 kDa
PQT	Poliquimioterapia

ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
SE	Sensibilidade
TT	Tuberculoide
VC	Velocidade de condução
VN	Valores normativos
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VV	Virchoviana
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 NEUROPATIA HEREDITÁRIA COM SUSCETIBILIDADE À PRESSÃO	14
1.1.1 Aspectos gerais e epidemiologia.....	14
1.1.2. Aspectos neuropatológicos	17
1.1.3 Aspectos clínicos	20
1.1.4. Estudos neurofisiológicos	24
1.2 HANSENÍASE	32
1.2.1 Aspectos gerais e epidemiologia.....	32
1.2.2. Classificação	36
1.2.3 Estudos neuropatológicos	38
1.2.4. Aspectos clínicos	44
1.2.5. Estudos neurofisiológicos	53
2 OBJETIVOS	64
2.1 OBJETIVO GERAL	64
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	64
3 MATERIAIS E MÉTODOS	65
3.1 PACIENTES	65
3.2 ESTUDOS NEUROFISIOLÓGICOS	66
3.2.1 Número de nervos avaliados.....	66
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	70
4 RESULTADOS	73
4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA POPULACIONAL.....	73
4.1.1 Idade.....	73
4.1.2 Sexo.....	74
4.1.3 História clínica e exame neurológico dos pacientes com HNPP e hanseníase.....	74
4.2 EXAMES ELETRONEUROMIOGRÁFICOS.....	87

4.2.1	Número de nervos avaliados.....	87
4.2.2	Padrões dos exames eletroneuromiográficos.....	88
4.3	ANÁLISE DOS NERVOS QUANTO ÀS ALTERAÇÕES ENCONTRADAS.....	90
4.3.1	Nervo mediano motor.....	90
4.3.2	Nervo ulnar motor.....	92
4.3.3	Nervo fibular profundo.....	94
4.3.4	Nervo tibial posterior.....	95
4.3.5	Nervo radial sensitivo.....	97
4.3.6	Nervo mediano sensitivo.....	98
4.3.7	Nervo ulnar sensitivo.....	99
4.3.8	Nervo sural.....	101
4.3.9	Nervo fibular superficial.....	102
4.3.10	Determinando os nervos mais acometidos.....	103
4.3.11	Análise das variáveis da condução nervosa.....	105
5	DISCUSSÃO.....	116
5.1	ANÁLISE CLÍNICA.....	116
5.2	ESTUDOS DA CONDUÇÃO NERVOSA.....	125
6	CONCLUSÕES.....	142
	REFERÊNCIAS.....	143

1 INTRODUÇÃO

1.1 NEUROPATIA HEREDITÁRIA COM SUSCETIBILIDADE À PRESSÃO

1.1.1 Aspectos gerais e epidemiologia

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) e desordens relacionadas são as neuropatias hereditárias mais comuns. A prevalência da CMT é usualmente referida como de 1/2.500 (SKRE, 1974; REILLY, 2007). Estudos epidemiológicos mais recentes relataram prevalências de 1/1.214, na Noruega, e de 1/6.500, na Inglaterra (BRAATHEN, 2012; PAASSEN et al., 2014). Essas doenças mostram grande variabilidade no modo de herança (autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X), na idade de início e nas manifestações clínicas (MANGANELLI et al., 2014).

De acordo com os achados neurofisiológicos, a CMT é dividida em tipo 1, desmielinizante (CMT1), e tipo 2, axonal (CMT2), dependendo da velocidade de condução motora do nervo mediano. Uma terceira forma tem velocidades de condução intermediárias. Uma quarta forma, CMT espinhal ou neuronopatia motora hereditária distal tem condução sensitiva normal com condução motora apresentando redução da amplitude com preservação da velocidade de condução (HARDING; THOMAS, 1980b). Segundo Braathen (2012), em estudo de prevalência na população geral na Noruega, CMT1, CMT2 e CMT intermediária foram diagnosticadas em 48.2%, 49.4% e 2.4% das famílias, respectivamente. Em estudos de populações clínicas, CMT1 é significativamente mais frequente que CMT2 (BOERKOEL et al., 2002).

As novas técnicas de sequenciamento de nova geração fizeram com que um grande número de genes fosse progressivamente descrito, sendo que, atualmente, pelo menos 80 genes encontrem-se relacionados à CMT (STOJKOVIC, 2016). A causa mais comum é a duplicação de 1.4 Mb no cromossomo 17p11.2-12, contendo o gene da proteína da mielina periférica de 22 kDa (PMP22) (LUPSKI et al., 1991; RAEYMAEKERS et al., 1991; SZIGETI; LUPSKI, 2009; BRAATHEN, 2012), que se manifesta por uma neuropatia desmielinizante (CMT1A). Estudos epidemiológicos mostram que 19.6% a 64.7% dos pacientes com CMT têm a duplicação PMP22, o

que indica uma prevalência da CMT1A de 1/3.800 a 1/12.500 (PAASSEN et al., 2014).

A deleção da mesma região causa a neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão (*Hereditary Neuropathy with liability to Palsies Pressure - HNPP*) (CHANCE et al., 1993). Embora seja esperado que CMT1A e HNPP tenham a mesma prevalência, a HNPP é uma doença aparentemente mais rara que a CMT1A, provavelmente por ser subdiagnosticada ou diagnosticada tardiamente (MOUTON et al., 1999; BEYDOUN; CHO, 2013; LUIGUETTI et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2016). Trata-se de uma doença de incidência universal, descrita em muitos países, em todos os continentes.

A transmissão da HNPP é claramente autossômica dominante, mas de expressão variável (MEIER; MOLL, 1982; VERHAGEN et al., 1993). Muitos indivíduos com a deleção PMP22 têm poucos ou não têm sintomas e permanecem sem diagnóstico. A penetrância não é conhecida e o fenômeno de antecipação não tem sido descrito (BIRD, 2014). A HNPP é considerada o terceiro tipo mais comum de CMT, afetando aproximadamente 9.1% dos pacientes geneticamente diagnosticados, com uma taxa de mutação *de novo* de 20% (INFANTE et al., 2001; SAPORTA; SHY, 2013). No estudo de Braathen (2012), a frequência de mutação *de novo* nas famílias com CMT foi estimada em 22.7%.

Segundo Koehler (2003), a primeira descrição de uma família com neuropatia hereditária focal recorrente é atribuída a J.G.Y. De Jong em 1947, em artigo publicado na literatura alemã. De Jong (1947) descreveu duas famílias que apresentavam tipos de neuropatia periférica associados à migrânea. Na primeira família, ele avaliou 25 dos 47 membros e encontrou cinco indivíduos afetados. Na segunda família, ele também encontrou cinco pessoas acometidas que apresentavam episódios repetitivos de acometimento do nervo ciático. Koehler e Baas (2012) encontraram um caso novo da primeira família descrita por De Jong e confirmaram o diagnóstico de HNPP pela análise do DNA.

O primeiro paciente da primeira família foi avaliado aos dezessete anos de idade com neuropatia do fibular profundo esquerdo que teve início após trabalhar agachado em uma mina de carvão por duas semanas. O paciente contou que já havia apresentado quadro semelhante aos treze anos de idade com melhora espontânea. Ele relatou vários casos da “doença dos colhedores de batata” ocorridos na família durante o trabalho na lavoura, e que sua irmã e sua mãe

apresentavam mãos fracas, “caídas”. O paciente teve melhora espontânea e retornou seis meses após com neuropatia do nervo ulnar. De Jong (1947) avaliou vários membros da família que estavam afetados e após exames laboratoriais gerais encontrou em alguns uma deficiência de vitamina B1. Ele definiu o quadro como “neuritis”, termo geral, indicando uma desordem inespecífica dos nervos periféricos, acrescentando haver uma predisposição hereditária associada ao distúrbio do metabolismo da vitamina B1 e à migrânea.

Seguiram-se publicações de casos semelhantes, atribuindo-se a Davies (1954) a percepção de pequenos traumas antecedendo as paralisias. Subsequentemente, Wahle e Tönnis (1958) relataram uma suscetibilidade familiar à injúria por pressão nos nervos periféricos em um pai e um filho, ambos apresentando mononeuropatia múltipla recorrente, enfatizando que as paralisias estavam relacionadas a traumas mínimos, que por vezes passavam despercebidos.

A mutação predominante na HNPP foi descrita em 1993, quando Chance et al. (1993) investigaram a região 17p11.2, duplicada na CMT1A, em três famílias com o quadro clínico típico da HNPP, identificando uma deleção intersticial de 1.5 Mb na banda 17p11.2-12, região que inclui o gene da proteína PMP22 e todos os marcadores adicionais previamente associados à região duplicada na CMT1A.

Embora na grande maioria dos pacientes com HNPP, em torno de 70 a 85% deles (LOPES et al., 1996), a deleção da região 17p11.2 esteja presente, em um pequeno número de pacientes a doença é causada por outros tipos de mutações que resultam na perda de função do gene da PMP22 (LUPSKI; CHANCE, 2005; SHY et al., 2006; FUSCO et al., 2017). A insuficiência da PMP22 produz um fenótipo idêntico ao de pacientes com a deleção (LI et al., 2007). Tal achado sugere fortemente que a alteração da PMP22 é a responsável pela doença e não outros genes residentes na mesma região.

Mutações de ponto no mesmo gene seriam responsáveis pelos demais casos ligados ao gene da PMP22 em várias outras séries, sendo que mais de 26 diferentes mutações no gene PMP22 foram descritas em pacientes com HNPP sem a deleção. (LOPES et al., 1996; NICHOLSON et al., 1994; TARONI et al., 1995; LENSSEN et al., 1998; LI et al., 2013; FUSCO et al., 2017). O fenômeno da mutação *de novo* explica parte dos casos esporádicos na HNPP (INFANTE et al., 2001; BEYDOWN et al., 2008), que representam de 20 a 42% dos casos (NELIS et al., 1996).

O número exato de pessoas com HNPP é incerto, mas estima-se que ela seja tão frequente quanto a CMT1A, que representa cerca de 60% das CMT e afeta aproximadamente 20 a 40 em 100.000 pessoas (KUMAR; COLE; PARRY, 1999; SAPORTA; SHY, 2013). No entanto, estudos recentes mostram que atualmente se diagnostica uma pessoa com HNPP para cada dez com CMT, significando que 90% das pessoas com HNPP estão subdiagnosticadas ou com diagnóstico incorreto (PARRY; HORTON, 2008).

Há poucos estudos sobre a epidemiologia da HNPP. Um estudo do oeste da Finlândia, numa população de 435.000 habitantes, relatou prevalência de 16 por 100.000 para HNPP e de 20 por 100.000 para CMT (MERETOJA et al., 1997). Foley et al. (2012) relataram prevalência de 15.2/100.000 para CMT e 7.3/100.000 para HNPP em uma população do norte da Inglaterra. Segundo Bird (2014), a prevalência da HNPP é desconhecida, sendo estimada em dois para cinco casos por 100.000 indivíduos, mas a atual prevalência pode ser mais alta devido ao subdiagnóstico.

Em nosso meio, encontramos dois relatos a respeito da proporção das neuropatias hereditárias entre as neuropatias periféricas atendidas em dois hospitais universitários. Freitas et al. (1990), trabalhando no Hospital Universitário Antônio Pedro, em Niterói, observaram que 8.1% dos pacientes com neuropatia periférica tinham CMT. Marques et al. (1992) obtiveram uma proporção de 15.5% de CMT entre as neuropatias periféricas no HCFMRP.

1.1.2 Aspectos neuropatológicos

A fibra nervosa mielinizada é composta de quatro compartimentos: o nodo de Ranvier, o paranodo, a região justaparanodal e o internodo. Cada um desses compartimentos possui constituintes proteicos únicos e não comuns. A mielina no sistema nervoso periférico (SNP) é uma estrutura multilamelar, composta de membranas especializadas ao redor do axônio. Um internodo, ou segmento formado por uma célula de Schwann, pode ser dividido em um domínio de mielina compacta e um domínio de mielina não compacta (SHERER; ARROYO, 2002).

A PMP22 é principalmente expressa pelas células de Schwann no SNP, onde é incorporada à mielina compacta e compreende cerca de 2 a 5% das proteínas da mielina. É uma proteína estrutural da mielina compacta com função de

adesão entre as membranas. As doenças relacionadas à PMP22 desarranjam a organização da mielina e, subseqüentemente, a integridade axonal (LI et al., 2013).

Não há anormalidade específica bioquímica ou hematológica conhecida na HNPP. Particularmente, não há associação com diabetes ou outra desordem endocrinológica, nem com doenças renais, hepáticas ou cardíacas. No entanto, várias alterações patológicas de nervos têm sido descritas associadas à tendência ao desenvolvimento de paralisias por pressão. A presença de espessamento focal da mielina (tomáculas), algum grau de desmielinização segmentar, remielinização, perda de fibras de grosso calibre, degeneração axonal secundária e regeneração estão presentes na maioria das biópsias de nervos (VERHAGEN et al., 1993; GABREËLS-FESTEN; WETERING, 1999).

Uma neuropatia globular foi primeiramente relatada por Dayan et al. (1968), que descreveram três pacientes da mesma família que apresentavam neuropatia sensitivo-motora crônica lentamente progressiva. As biópsias de nervo de dois pacientes revelaram espessamento globular da bainha de mielina. Houve também evidência de desmielinização e remielinização das fibras e alterações que parecem ser semelhantes às aquelas descritas mais tarde por outros autores como “sausage-like” (BEHSE et al., 1972) ou “tomácula” (MADRID; BRADLEY, 1975).

Windbank (1993), em estudos de biópsias de 25 nervos de pacientes com HNPP, refere que foi observado espessamento focal da bainha de mielina em dezenove nervos (76%) e os achados foram inespecíficos, tais como perda de fibras ou variabilidade excessiva do diâmetro e comprimento dos internodos, sugerindo desmielinização e remielinização recorrentes em seis nervos. Os cortes finos mostraram várias tomáculas que estavam, na maioria das vezes, localizadas na região paranodal, mas também presentes na região internodal. Desmielinização paranodal é frequentemente observada e também formação de alças redundantes externas, internas e intramielínicas (GABREËLS-FESTEN; WETERING, 1999). No estudo de Verhagen et al. (1993), a porcentagem de fibras com tomáculas variou de 9 a 59% (média 30%). Amato et al. (1996) descreveram que as tomáculas foram evidenciadas na região paranodal ou internodal em 30 a 60% das fibras nervosas.

Em paralisias por pressão esporádicas, o mecanismo pode ser devido à isquemia localizada e por deformação mecânica das membranas mielínicas (STEWART, 1993). Estudos histológicos de nervos submetidos à pressão crônica mostram graus variáveis de desmielinização e degeneração waleriana

(JEFFERSON; EAMES, 1979). Os nervos são mais suscetíveis à pressão em pacientes que já têm uma neuropatia periférica generalizada. Neuropatias por compressão são mais comuns em pacientes com diabetes e pacientes com síndrome de Guillain-Barré (STEWART, 1993).

Alguns relatos de biópsia de nervo de pacientes com HNPP não mencionam o espessamento focal da mielina, o que pode ser devido à neuropatia de grau mais avançado, quando os achados principais são a perda difusa de fibras nervosas ou desmielinização e remielinização (EARL et al., 1964; CRUZ-MARTINEZ et al., 1977). O espessamento focal pode estar presente somente em certos estágios da doença quando a célula de Schwann poderia produzir uma mielina instável e mais suscetível à degeneração. Estudos bioquímicos de composição lipídica de nervos mostrando tomáculas não têm revelado nenhuma alteração específica (WINDBANK, 1993).

As tomáculas são consideradas como a anormalidade morfológica mais precoce e podem estar presentes mesmo na ausência de anormalidades clínicas (GABREËLS-FESTEN et al., 1992). Desmielinização paranodal com áreas de desmielinização e remielinização desenvolvem com o tempo (KOIKE et al., 2005). Anormalidades estruturais no nodo de Ranvier explicam as mudanças na excitabilidade axonal que poderiam predispor os nervos ao bloqueio de condução, quando sujeitos à pressão ou estiramento (JANKELOWITZ; BURKE, 2013).

Yoshikawa e Dyck (1991), analisando biópsias de nervos surais de cinco pacientes com HNPP e cinco indivíduos saudáveis, observaram aumento da frequência de desmielinização, remielinização ou ambas somente nos pacientes com HNPP. Segundo os autores, a presença de regiões com lamelas de mielina não-compactada, usualmente afetando os internodos e estendendo-se por uma distância variável, sugere uma anormalidade na composição da mielina ou na interação célula de Schwann e axônio, levando ao aumento de suscetibilidade à paralisia por pressão, formação de tomáculas e desmielinização.

Guo et al. (2014), em estudo experimental com camundongos deficientes de um alelo *PMP22*, um modelo animal da HNPP, mostraram rompimento de vários tipos de complexos de junção celular no nervo periférico, resultando em aumento da permeabilidade da mielina e alteração da propagação do potencial de ação. Demonstraram que a *PMP22* interage com proteínas que contêm domínios de imunoglobulinas conhecidas por regular as junções aderentes e/ou adesões transmembrana, incluindo a molécula-C de adesão juncional (*JAM-C*) e a

glicoproteína associada à mielina (MAG). Discutem que a desmielinização em camundongos *PMP22*^{+/-} não ocorre até estágios mais avançados da doença, mas a suscetibilidade do nervo ao bloqueio de condução tem sido observada tão cedo quanto com oito semanas de vida, mesmo antes de ser observada constrição axonal e presença de tomáculas.

O termo neuropatia tomaculosa, sugerido por Madrid e Bradley (1975), é frequentemente utilizado como sinônimo de HNPP, embora a presença de tomáculas não seja patognomônica da HNPP, tendo sido encontrada também, em menor frequência e intensidade, em outras neuropatias tais como amiotrofia neurálgica hereditária, CMT tipo 4B, neuropatia associada à paraproteinemia por imunoglobulina M, polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC), síndrome escápulo-peroneal neurogênica, esclerose múltipla, síndrome de Dejerine-Sottas e em alguns tipos de CMT1, como CMT1 associada a sinais extrapiramidais (WINDBANK, 1993; DRULOVIC et al., 1998; LUPSKI; CHANCE, 2005).

1.1.3 Aspectos clínicos

A variabilidade das manifestações clínicas é um fato bem estabelecido na HNPP. O quadro clínico típico caracteriza-se por uma mononeuropatia simples ou múltipla, envolvendo nervos tais como mediano, ulnar, radial e fibular, particularmente nos sítios de compressão anatômica: nervo mediano no punho, nervo ulnar no cotovelo, nervo radial na goteira espiral do úmero e nervo fibular na cabeça da fíbula. Usualmente o início dos sintomas ocorre entre dez e trinta anos de idade e o trauma precipitante nem sempre é identificado. Alguns episódios podem ocorrer durante a realização de procedimentos cirúrgicos. O exame neurológico mostra fraqueza muscular e déficit sensitivo na distribuição do nervo afetado. Alguns pacientes, no entanto, mostram sinais de doença generalizada. Poucos pacientes apresentam dedos em martelo, achado frequente nas neuropatias hereditárias. Manifestações sutis ao exame físico podem estar presentes e incluem ausência de reflexos aquíleos em 50 a 80% dos casos e presença de *pés cavus* em 9 a 20% dos pacientes (WINDBANK, 1993; ANDREADOU et al., 1996; MOUTON et al., 1999; LUIGETTI et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2016).

A HNPP é rara em crianças e as manifestações clínicas são diversas. Chrestian et al. (2015) encontraram a neuropatia do nervo fibular como a mais frequente (42%), seguida pela plexopatia braquial (25%), nos seus doze pacientes com idade entre três e dezesseis anos. As manifestações clínicas foram muito variáveis, de neuropatia focal clássica a um padrão de fraqueza muscular mais generalizado ou principalmente sintomas sensitivos. Bar et al. (2017) descreveram três casos de HNPP em crianças com os seguintes fenótipos: parestesias distais e recorrentes prejudicando o rendimento escolar, câimbras relacionadas à atividade intensa ao piano, fraqueza muscular leve sem comprometimento funcional.

O prognóstico da HNPP é variável. Gouider et al. (1995), em 28 pacientes e 69 episódios de paralisias agudas, observaram que a recuperação foi completa em 49% dos casos e incompleta em 51%, sendo que o déficit grave permanente ocorreu em 9% dos episódios. Dentre os pacientes com recuperação completa, ela ocorreu em menos de 24 horas em 10% dos episódios, em torno de seis meses em 62% e em mais de seis meses em 28% dos episódios.

A HNPP pode clinicamente ser confundida com a amiotrofia neurálgica hereditária, também chamada de neuropatia do plexo braquial familiar. Aproximadamente 10% dos pacientes com HNPP mostram envolvimento do plexo braquial e, em alguns pacientes, a plexopatia braquial é a expressão inicial ou a única manifestação da doença (ORSTAVIK et al., 2001). As duas doenças foram previamente propostas como representando a mesma condição, ou variantes alélicas do mesmo *locus*. No entanto, a amiotrofia neurálgica hereditária mostra heterogeneidade genética, pois apesar do gene SEPT9, localizado no cromossomo 17q25, ser o único gene conhecido associado a essa doença (KUHLENBAUMER et al., 2005), algumas famílias não estão mapeadas nesse *locus*. Ela causa episódios de paralisia e fraqueza muscular iniciados com dor intensa. Os episódios são frequentemente deflagrados por infecção, imunização, puerpério e estresse. Não evidenciam uma neuropatia generalizada e algumas famílias mostram distúrbios leves como hipotelorismo e baixa estatura (LUPSKI; CHANCE, 2005).

Apresentações atípicas da HNPP em pacientes com a deleção do gene da PMP22 foram descritas, tais como: (1) mononeuropatia múltipla aguda rapidamente progressiva em um paciente que apresentou quadro concomitante de fraqueza muscular proximal do membro superior direito, da mão esquerda e dos pés bilateralmente, mimetizando outras afecções multifocais mais graves (CRUM et al.,

2000); (2) polineuropatia recorrente aguda em uma paciente que apresentou dois episódios agudos de déficit sensitivo-motor simétrico ascendente (JOY; OH, 1989); (3) polirradiculoneuropatia recorrente crônica durante quinze anos de evolução, com cinco episódios em que o déficit sensitivo-motor se instalava por um período maior que quatro semanas, com acometimento proximal e distal dos membros e que o tratamento com corticoide produziu pouco efeito na sintomatologia (LE FORESTIER et al., 1997); PIDC em paciente de 54 anos, sem antecedente neurológico, que iniciou cinco semanas após a vacinação AH1N1 (REMICHE; ABRAMOWICZ; MAVROUDAKIS, 2013); neuropatia sensitivo-motora generalizada aguda, mimetizando uma polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda (PIDA), em paciente de dezenove anos (PERUGULA; UPPAL; CHUQUILIN, 2017).

Mouton et al. (1999), em estudo retrospectivo de 99 pacientes com HNPP, descreveram, em quinze pacientes, cinco fenótipos atípicos, que incluíam sintomas sensitivos recorrentes de curta duração posicionais, mononeuropatia progressiva, polineuropatia sensitivo-motora crônica semelhante à da doença de CMT, polineuropatia sensitiva crônica, polineuropatia sensitivo-motora subaguda recorrente e padrão semelhante ao da PIDC. Fenótipos diferentes na mesma família não foram comuns. No entanto, idade de início, localização e número de nervos afetados foram variáveis para membros da mesma família.

No estudo de Pareyson et al. (1996), de 39 pacientes com HNPP, quatro pacientes mais idosos apresentaram polineuropatia sensitivo-motora crônica com ou sem mononeuropatia aguda associada. Amato et al. (1996), em estudo de dezoito pacientes com HNPP, encontraram dois, que se apresentaram com polineuropatia sensitivo-motora sem história de paralisias por pressão. Infante et al. (2001), no grupo de dezoisete pacientes sintomáticos com HNPP, descreveram dois deles com deformidades ósseas nos pés e dificuldade para marcha, sem história de paralisias de nervos, que inicialmente foram diagnosticados como CMT.

Manifestação clínica com dor na HNPP foi considerada rara e, até mesmo, um sintoma de exclusão da doença nos critérios clínicos para o diagnóstico da HNPP (DUBORG et al., 2000). Contudo, no estudo de Pareyson et al. (1996), um terço dos pacientes com HNPP (treze de 39 pacientes) referiram sintomas crônicos como câimbras, parestesias, mialgia induzida por exercício e fraqueza muscular não focal. Verhagen et al. (1993), estudando 99 indivíduos com HNPP, detectaram que 30% deles apresentavam braquialgia, 33% dor lombar e 47% parestesias de curta

duração. Quinze pacientes apresentavam dor lombar associada à neuropatia do nervo fibular profundo. Dois deles foram submetidos à laminectomia, mas não apresentaram melhora clínica.

Mouton et al. (1999), em um grupo de setenta pacientes com pelo menos um episódio de paralisia aguda de nervo, relataram sintomas sensitivos agudos puros em dez pacientes e todos os setenta pacientes somente com sintomas sem dor. Dois pacientes apresentaram parestesias com duração de horas ou dias envolvendo nervos como femoral e cutâneo lateral da coxa e oito pacientes referiram parestesias posicionais de curta duração recorrentes em territórios de nervos, incluindo síndrome do túnel do carpo em cinco pacientes.

Dor como apresentação incomum na HNPP foi descrita por Nogués et al. (2006), no estudo de uma família com quatro adultos portadores da deleção, em que uma paciente de 36 anos apresentou dor no braço esquerdo. Referiu episódio anterior semelhante de dor no primeiro dedo da mão e parte radial do antebraço. A mãe e o irmão apresentaram episódios de paralisias agudas de nervos motores e o avô materno apresentava câimbras nos membros inferiores e parestesias nas mãos.

Yurrebaso et al. (2014) descreveram uma família com HNPP, decorrente de nova mutação de ponto, em que o primeiro paciente avaliado apresentava dor sem paralisias recorrentes. Ele tinha 37 anos e história clínica de oito meses de dor e parestesias no território do nervo ulnar esquerdo que se iniciaram após alguns dias de forte esforço manual. Dez dias após a avaliação inicial evoluiu com fraqueza muscular no território inervado pelo nervo ulnar. Após sete meses houve recuperação parcial significativa.

Yilmaz et al. (2015) relataram, em estudo de 32 pacientes com HNPP, que 24 (75%) apresentavam o sintoma dor, quatro (12%) como sintoma inicial, nove (28%) tinham dor musculoesquelética, dez (31%) dor neuropática e cinco (16%) dor musculoesquelética e dor neuropática concomitantes. Todos os nove pacientes com apenas dor musculoesquelética preenchem critérios para fibromialgia. Oliveira et al. (2015) descreveram dor como sintoma inicial na HNPP em seis pacientes (15%) e outros três pacientes referiram dor durante a evolução da doença. Beales et al. (2017) estudaram o sintoma dor nos pacientes com HNPP e relataram que 32 dos 43 pacientes (74%) tinham dor persistente, sendo que 24 (75%) apresentavam dor neuropática.

Em uma única família, a deleção da HNPP manifestou-se por três gerações como síndrome do túnel do carpo de herança autossômica dominante (POTOCKI et al., 1999). Contudo, a HNPP não é considerada causa principal da síndrome do túnel do carpo idiopática (LUPSKI; CHANCE, 2005). A deleção da HNPP não foi identificada em nenhum dos cinquenta pacientes, não relacionados, com síndrome do túnel do carpo que foram submetidos à cirurgia e 40% deles tinham um parente de primeiro grau com diagnóstico de síndrome do túnel do carpo (STOCKTON et al., 2001).

O comprometimento dos nervos cranianos é raramente relatado na HNPP. Os nervos mais acometidos são o facial e o trigêmeo, sendo que a paralisia facial periférica pode ser a manifestação inicial (POLONI et al., 1998). Karadima et al. (2013) investigaram 145 pacientes com diagnóstico de paralisia facial de Bell. Desses pacientes, 28 apresentavam paralisias recorrentes e dezoito mostravam paralisias de incidência familiar com modo de herança autossômica dominante. O estudo molecular para HNPP não demonstrou a presença da deleção no cromossomo 17q11.2-12 em nenhum dos pacientes. Os autores concluíram que a paralisia facial de Bell recorrente e a HNPP possuem substratos genéticos diferentes.

O envolvimento de nervos cranianos inferiores e do nervo frênico é excepcional na HNPP. Lorenzoni et al. (2008) relataram o caso clínico de um paciente de 41 anos com diagnóstico confirmado de HNPP. Apresentava paralisias de nervos motores de início aos doze anos e, mais recentemente, episódios recorrentes de disfagia. Exames radiológicos e endoscópicos mostraram disfunção da deglutição faríngea e esofágica. Comprometimento dos nervos cranianos inferiores (nervos IX, X, XI e XII) provocam déficits da deglutição. Segundo os autores, essa foi a primeira descrição de disfagia na HNPP. Cortese et al. (2016) relataram a ocorrência de envolvimento reversível dos nervos laríngeo e frênico em um paciente com HNPP.

1.1.4 Estudos neurofisiológicos

O primeiro estudo neurofisiológico na HNPP foi publicado por Earl et al. (1964), que avaliaram quatro famílias, vários membros com história de fraqueza muscular aguda com melhora parcial ou total, outros com evolução progressiva.

Algumas vezes houve descrição clara de um fator precipitante. Relataram comprometimento frequente do nervo ciático. As anormalidades neurofisiológicas mais acentuadas situavam-se nos sítios de compressão e eram mais difusas em nervos não afetados clinicamente. Observaram anormalidades semelhantes em outros membros da família clinicamente não afetados.

Mayer e Garcia-Mullin (1968) confirmaram os achados de Earl et al. (1964) e, em adição, encontraram que as velocidades de condução (VC) dos nervos sensitivos estavam mais reduzidas que as dos nervos motores. Behse et al. (1972) observaram, em seis pacientes de três famílias, redução de 20 a 70% das VC sensitivas, redução menos consistente das VC motoras e diminuição moderada das amplitudes dos potenciais de ação sensitivos. A lentificação das VC foi semelhante, tanto nos pacientes jovens quanto nos mais idosos.

Meier e Moll (1982), em estudo clínico, neurofisiológico e patológico de onze membros de duas famílias afetadas, relataram que suas observações estavam relacionadas aos achados de 261 pacientes de 47 famílias publicados na literatura até aquela data. Concluíram que a HNPP é uma doença caracterizada pelos seguintes critérios diagnósticos: (1) herança autossômica dominante; (2) apresentação clínica como mononeuropatia recorrente simples ou múltipla, frequentemente relacionada a traumas dos nervos periféricos; (3) alentecimento significativo da condução nervosa sensitiva e motora nos pacientes clinicamente afetados, mas também em nervos não afetados clinicamente; (4) achados morfológicos característicos na biópsia do nervo sural, tais como formação em tomáculas, mielinização transnodal e desmielinização segmentar. Encontraram alentecimento significativo da VC dos nervos surais e fibulares profundos, não afetados clinicamente, e também nos segmentos distais dos nervos medianos e ulnares, enquanto nos segmentos proximais a VC estava preservada.

Verhagen et al. (1993) avaliaram 99 pacientes de treze famílias e 116 familiares. O diagnóstico foi confirmado pela presença de tomáculas nas biópsias dos nervos dos casos-índice. Foi considerada tomácula quando o espessamento era 50% maior que o diâmetro da fibra nervosa. O estudo neurofisiológico foi realizado em treze casos-índice biopsiados, 54 casos prováveis (sem biópsia, clinicamente afetados) e 101 familiares. Foram obtidas 34 medidas do estudo neurofisiológico. Por meio da análise discriminante linear daqueles indivíduos que tinham todas as 34 medidas (um terço dos clinicamente afetados e três quartos dos familiares) foi

possível discriminar os pacientes assintomáticos dos familiares não afetados, usando três parâmetros neurofisiológicos. Os parâmetros mais discriminantes entre os grupos foram: VC do nervo fibular profundo no segmento entre o tornozelo e a cabeça da fíbula, VC do nervo ulnar motor no segmento do cotovelo e latência distal do nervo fibular profundo. Usando esses parâmetros, apenas dois pacientes e um familiar foram incorretamente classificados e quase 99% corretamente diagnosticados.

Uncini et al. (1995), em estudo de oito indivíduos da mesma família portadores da deleção 17p11.2, observaram que todos os pacientes mostravam alentecimento da condução nervosa de, pelo menos, um nervo ulnar no segmento do cotovelo, até mesmo o paciente mais novo de seis anos de idade que estava assintomático.

Gouider et al. (1995), através de um estudo de treze famílias com HNPP (28 pacientes e 23 indivíduos de risco), encontraram anormalidades neurofisiológicas difusas em todos os adultos portadores da deleção, apresentando ou não paralisias. A latência distal do nervo mediano motor esteve sempre prolongada, bilateralmente, e a VC em torno de 40 m/s na maioria dos casos. Nos membros inferiores, as latências distais e as VC dos nervos fibulares profundos e tibiais posteriores estavam frequentemente alteradas e nenhum paciente apresentou valor normal para todas essas variáveis conjuntamente. Bloqueio de condução do nervo ulnar no cotovelo não foi frequente (9%), tendo sido unilateral em quatro casos e bilateral em um paciente, sem correlação com déficit residual sensitivo e/ou motor. Um paciente apresentou bloqueio de condução do nervo ulnar sem história prévia de paralisia aguda. Bloqueio de condução do nervo fibular foi evidenciado em três casos (5%) com episódio de déficit agudo prévio. Nenhum bloqueio de condução foi verificado no nervo mediano no antebraço. Redução da VC (mais que 10 m/s) foi mais frequentemente observada no nervo ulnar no cotovelo (70%) que no nervo fibular profundo na cabeça da fíbula (24%). A VC do nervo mediano sensitivo no segmento palma-punho estava reduzida ou o potencial sensitivo não era detectável. Redução das amplitudes dos potenciais sensitivos foi mais comum nos membros inferiores que nos superiores. Nos quinze indivíduos de risco que não demonstraram a deleção, o exame neurofisiológico foi normal, exceto por uma síndrome do túnel do carpo unilateral em dois indivíduos. Eles concluíram que a presença de prolongamento bilateral da latência distal do nervo mediano motor, redução da VC

do nervo mediano sensitivo no segmento palma-punho e, pelo menos, a latência distal prolongada ou redução da VC do nervo fibular profundo são altamente sugestivos do diagnóstico de HNPP nos casos com história familiar positiva, incluindo portadores assintomáticos.

Resultados da análise da condução nervosa de 32 casos com a deleção do gene PMP22 de dezesseis famílias foram relatados por Pareyson et al. (1995). A VC nervosa esteve normal ou reduzida em graus variados. Alentecimento da condução motora através dos sítios de compressão foi o achado mais frequente, sendo encontrado em 56% dos nervos ulnares no cotovelo, 86% dos nervos medianos no punho e 9% dos nervos fibulares profundos na cabeça da fíbula. Alentecimento da condução sensitiva do nervo mediano no punho foi encontrado em 69%. Apenas quatro pacientes (12%) não revelaram nenhuma anormalidade focal da condução motora. O padrão e a severidade das anormalidades foram diferentes nos pacientes afetados de uma mesma família e especialmente entre famílias e não esteve relacionado ao grau de acometimento clínico já que anormalidades neurofisiológicas foram detectadas frequentemente em nervos não afetados clinicamente. Quase metade dos casos apresentou um padrão de mononeuropatia múltipla com alterações principalmente localizadas nos sítios de compressão. Uma família e uma paciente de quatorze anos, portadora assintomática da deleção, mostraram evidência de alentecimento da condução proximal revelado pela latência prolongada da onda F.

No estudo de Tyson et al. (1996), de 51 pacientes com quadro clínico de neuropatia multifocal, a deleção do gene da PMP22 foi encontrada em 24 pacientes, incluindo dezenove de quatorze famílias nas quais a HNPP foi considerada como diagnóstico provável com base nas características clínicas, neurofisiológicas e patológicas. Um paciente com deleção apresentou quadro atípico de síndrome escápulo-peroneal progressiva. Sete (37%) dos dezenove casos com a deleção não tinham familiares acometidos e menos da metade tinha evidência de neuropatia generalizada ao exame físico. Lesões periféricas estiveram relacionadas à compressão em quinze pacientes (62%) com a deleção. O estudo da condução nervosa da maioria dos pacientes e familiares com a deleção mostrou um padrão relativamente uniforme com prolongamento moderado das latências distais sensitivas e motoras, redução das VC e variável redução da amplitude dos potenciais sensitivos e motores. Os pacientes investigados que não apresentavam a

deleção formavam um grupo heterogêneo que incluía aqueles com amiotrofia neurálgica familiar recorrente ou familiar e neuropatia axonal de etiologia desconhecida.

Amato et al. (1996) avaliaram as características neurofisiológicas de dezoito pacientes com HNPP comparando os pacientes com a deleção típica e pacientes sem a deleção, mas com achados típicos de tomáculas nas biópsias de nervos. Os pacientes apresentavam paralisias por pressão ou plexopatia braquial. Os nervos mais comumente afetados foram os nervos ulnar e fibular profundo. Dois pacientes apresentavam polineuropatia sensitivo-motora simétrica. O estudo da condução nervosa mostrou latência distal prolongada fora de proporção com a redução da VC, sugerindo uma mielinopatia de acentuação distal. A análise do DNA mostrou a deleção em todos os casos familiares e em três dos cinco casos esporádicos. As características clínicas e neurofisiológicas foram semelhantes entre os pacientes com e sem a deleção típica.

No estudo de Cruz-Martinez et al. (1997), que avaliou 35 pacientes de cinco famílias não relacionadas, a latência motora distal, a VC sensitiva dos nervos medianos e o estudo de condução dos nervos surais foram anormais em todos os indivíduos afetados.

Mouton et al. (1999) estudaram os aspectos clínicos e neurofisiológicos de 99 indivíduos com HNPP com a deleção do gene PMP22. Eles foram divididos em três grupos de acordo com a apresentação clínica: aqueles com características comuns à HNPP, que apresentaram pelo menos um episódio de paralisia aguda de nervo periférico (setenta pacientes); aqueles com características incomuns, sem episódios de paralisia aguda de nervo (quinze pacientes) e aqueles assintomáticos (quatorze indivíduos de 22 famílias). A HNPP não pode ser excluída pela ausência de história familiar, pois mais de 40% dos pacientes eram casos isolados, e menos de 20% dos pacientes tinham *pés cavus* ou arreflexia generalizada. De acordo com estudos prévios, também encontraram aumento difuso da latência distal contrastando com VC motora normal ou moderadamente reduzida, redução difusa da amplitude dos potenciais sensitivos e redução das VC nos sítios de compressão. Tal como Gouider et al. (1995) propuseram como critério diagnóstico a redução da VC sensitiva e motora do nervo mediano no segmento do túnel do carpo bilateralmente associada a, pelo menos, um parâmetro anormal da condução motora de um nervo fibular profundo.

Andersson et al. (2000) compararam os achados eletroneuromiográficos de nove pacientes com HNPP, 22 pacientes com PIDC e 49 pacientes com polineuropatia diabética. Eles mostraram que os pacientes com HNPP têm alentecimento distal da condução sensitiva e prolongamento da latência distal motora mais proeminente que pacientes com PIDC e polineuropatia diabética, mesmo realizando a análise de dados sem os valores para a condução do nervo mediano, devido à síndrome do túnel do carpo. Concluíram que na HNPP há uma polineuropatia que é distinta e independente da neuropatia por compressão associada, sendo caracterizada por redução difusa da VC sensitiva e prolongamento da latência distal motora com infrequente ou menor redução da VC motora, o que indicaria um alentecimento desproporcionalmente mais distal na HNPP.

Através de estudo clínico, neurofisiológico e molecular, Infante et al. (2001), avaliaram quatorze famílias com HNPP e demonstraram que 88% dos pacientes apresentavam aumento da latência motora distal, menos de 50% apresentaram redução das VC em segmentos não suscetíveis à pressão, em 93% havia redução da VC do nervo ulnar no segmento cotovelo, em 57% havia redução da VC do nervo fibular profundo no segmento da cabeça da fíbula. Bloqueio de condução foi observado em apenas dois casos, mas em 72% dos pacientes havia redução da amplitude dos nervos sensitivos, em 27% havia redução das amplitudes dos potenciais de ação muscular compostos, em 50% prolongamento da latência da onda F e em 94% redução das VC dos nervos surais. Casos esporádicos devido à deleção *de novo* foram encontrados em 21% das famílias investigadas.

Por meio do estudo da condução nervosa convencional e o estudo da condução nervosa para músculos proximais dos membros superiores e inferiores, Li et al. (2002) avaliaram doze pacientes com HNPP, três pacientes com CMT1A e seis indivíduos saudáveis. Os nervos medianos motores e fibulares profundos mostraram latências distais prolongadas em todos os pacientes com HNPP e os nervos tibiais posteriores e ulnares mostraram latências distais minimamente prolongadas ou normais. A latência distal motora para o músculo flexor do antebraço (nervo ulnar e mediano) e para o músculo tibial anterior (nervo fibular profundo) estavam normais. O alentecimento distal foi encontrado principalmente nos segmentos dos nervos mediano e fibular profundo, suscetíveis à paralisia por pressão ou trauma repetitivo.

Hong et al. (2003) estudaram, neurofisiologicamente, oito pacientes com HNPP e seis pacientes com CMT1A. A VC esteve reduzida em 97% dos nervos

sensitivos nos pacientes com HNPP. A redução da VC motora nos sítios de compressão foi encontrada em 87% dos nervos e foi infrequente nos outros segmentos. Para avaliar o alentecimento motor diferencial entre os segmentos distais e proximais dos nervos foi determinado o índice de latência terminal (ILT), calculado para cada nervo pela seguinte fórmula: distância terminal (mm)/ latência distal motora (ms) X velocidade de condução (m/s), segundo referência de Shahani et al. (1979). A latência motora distal esteve prolongada em 80% dos nervos com HNPP e o ILT foi significativamente menor nos pacientes com HNPP quando comparado aos pacientes com CMT1A e grupo controle. Em contraste com os casos de CMT1A, que mostraram redução uniforme da VC, nos pacientes com HNPP a VC sensitiva foi menor nos nervos mediano e ulnar que no nervo sural; a latência motora distal estava mais prolongada nos nervos medianos que nos outros nervos e também significativamente prolongada no nervo fibular profundo.

No estudo de Takahashi, Chum e Kimpinski (2017) um total de 46 pacientes com HNPP foram avaliados. A idade média dos pacientes foi de 42.6 anos e a duração média da doença foi de cinco anos. A maioria dos pacientes tiveram anormalidades na condução do nervo sural. As anormalidades focais mais comuns nos sítios de compressão foram do nervo ulnar no cotovelo (85.7%), do nervo mediano no punho (84.4%) e do nervo fibular na cabeça da fíbula (36.7%).

Robert-Varvat et al. (2018) conduziram um estudo clínico e neurofisiológico, retrospectivo, multicêntrico na França em 51 pacientes com menos de trinta anos e HNPP geneticamente confirmada. Todos os pacientes tiveram, pelo menos, um padrão desmielizante em dois nervos assintomáticos e três anormalidades foram encontradas em quase 90%, incluindo alentecimento da VC motora no segmento do cotovelo em pelo menos um nervo ulnar (97.5%), aumento da latência distal de pelo menos um nervo fibular (95.8%) e aumento da latência motora distal de ambos os nervos medianos (89%). A idade influenciou levemente apenas na latência distal do nervo fibular.

Lewis e Sumner (1982), antes da era da genética molecular, mostraram que o padrão eletroneuromiográfico era um critério eficiente para a distinção entre neuropatias desmielinizantes hereditárias e neuropatias desmielinizantes adquiridas, enfatizando, nas neuropatias hereditárias, a uniformidade da redução das VC nos vários segmentos do mesmo nervo e em segmentos correspondentes da mesma extremidade e da extremidade contralateral, observando ainda que dispersão

temporal, bloqueio de condução e reduções não uniformes das VC eram sugestivos de neuropatias desmielinizantes adquiridas. Vários estudos confirmaram os achados nas CMTs (KAKU et al., 1993; THOMAS et al., 1997; MARQUES et al., 2005; MANGANELLI et al., 2016).

Dezoito anos após, os mesmos autores revisaram os critérios, enfatizando sua validade para a grande maioria das neuropatias hereditárias, mas observando, no entanto, que algumas neuropatias hereditárias, tais como a HNPP, CMT ligada ao X, adrenomielloneuropatia, doença de Refsum e Pelizeus-Merzbacher podem apresentar comprometimento multifocal das velocidades de condução (LEWIS; SUMNER; SHY, 2000). Lourenço et al. (2012) mostraram comprometimento desmielinizante não uniforme da condução nervosa também na doença de Andermann.

A observação de que as neuropatias hereditárias desmielinizantes apresentam um alentecimento uniforme da condução nervosa e de que as neuropatias adquiridas desmielinizantes têm um padrão não uniforme ou multifocal foi feita antes da identificação das mutações nos genes específicos da mielina. Atualmente está claro que os aspectos neurofisiológicos dessas afecções são mais complexos do que pensado anteriormente. Especificamente, certas mutações parecem induzir um alentecimento não uniforme, como ocorre na HNPP, achado similar ao das neuropatias desmielinizantes adquiridas.

Está bem definido que o alentecimento da condução nervosa na CMT1A é decorrente de anormalidades da mielina. A velocidade de condução, que é tipicamente reduzida uniformemente e desde os primeiros anos de vida, suporta a ideia de que a doença de CMT1A seja principalmente uma neuropatia dismielinizante (caracterizada por mielinização anormal) mais que desmielinizante (causada por dano ou lesão à mielina). Esse último tipo de neuropatia causa dispersão temporal e bloqueio de condução, além de alentecimento não-uniforme e variável da condução nervosa (MANGANELLI et al., 2016). Desmielinização ocorre com a ruptura ou remoção das membranas da célula de Schwann totalmente diferenciada que envolve os axônios. Dismielinização é um termo usado para neuropatias com desenvolvimento anormal da mielina, o que é tipicamente encontrado em pacientes com CMT. Ao contrário, neuropatias axonais demonstram redução da amplitude do potencial de ação com velocidades de condução normais ou minimamente reduzidas (KIMURA, 1993; LI, 2015).

Desta forma é clinicamente importante reconhecer os diferentes padrões neurofisiológicos das neuropatias hereditárias. Enquanto o prognóstico ao longo prazo da HNPP é variável (PAREYSON et al., 1996), estabelecer o diagnóstico precoce possibilita a prevenção da perda axonal, um indicador de mau prognóstico, melhora a morbidade por meio da educação do paciente, incluindo precauções tais como evitar trauma repetitivo, pressão ou imobilização prolongadas e também evitando procedimentos cirúrgicos desnecessários.

O diagnóstico diferencial da HNPP é extenso, englobando outras causas de mononeuropatia simples e, principalmente, de mononeuropatia múltipla, como compressivas, síndrome do túnel do carpo familiar, plexopatia idiopática, PIDA, PIDC, CMT1A, neuropatia diabética e polineuropatia secundária à gamopatia monoclonal (FELICE et al., 1994; CRUM et al., 2000; MOUTON et al., 1999; CRUZ-MARTINEZ; ARPA; PALAU, 2000; SHAH; RISON; BEYDOUN, 2015; CHOI; DUNN, 2016). Em nosso meio, um importante diagnóstico diferencial é a hanseníase, que pode também apresentar um comprometimento multifocal.

1.2 HANSENÍASE

1.2.1 Aspectos gerais e epidemiologia

A Hanseníase é uma doença crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae* ou bacilo de Hansen), descoberto por G.H. Armauer Hansen na Noruega em 1873 (HANSEN, 1880). Os relatos sobre a doença perdem-se na pré-história e documentos como os papiros egípcios, os livros mosaicos e védicos, a Avesta persa, as tradições fenícias, manuscritos da Índia e da China mostram vários dos sinais da hanseníase (CUNHA, 2002; SABIN; SWIFT; JACOBSON, 2005).

A detecção precoce dos casos e o tratamento medicamentoso com a poliquimioterapia (PQT) persistem como as estratégias principais para reduzir os casos ativos da doença. A PQT também diminui a duração da infectividade e, assim, reduz o risco de mais transmissão a indivíduos saudáveis da comunidade. A implementação mais ampla da PQT foi associada à queda da prevalência da hanseníase, mas ainda não houve redução da taxa de detecção de casos globalmente. Assim, atividades de controle da hanseníase devem ser mantidas por décadas para interromper a transmissão da infecção (BRITTON; LOCKWOOD,

2004; WHO, 2016). A estratégia para reduzir a carga da doença pauta-se em três grandes pilares: o fortalecimento do controle e da parceria governamental, o combate da hanseníase e suas complicações, e o enfrentamento da discriminação com promoção da inclusão social. Esses pilares abrangem a detecção precoce de casos, o tratamento imediato com esquema de PQT, o desenvolvimento de pesquisas básicas e o enfrentamento do estigma, promovendo a mobilização e sensibilização junto à comunidade. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018c).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a suspeita de hanseníase deve ser pressuposta em pessoas com algum dos seguintes sintomas ou sinais: manchas brancas ou avermelhadas na pele; perda ou redução da sensibilidade da pele com a mancha; dormência ou formigamento das mãos ou pés; nervos espessados ou dolorosos; edema ou protuberância na face ou lóbulos das orelhas; ferimentos ou queimaduras não dolorosas nas mãos ou pés. Apesar de a maioria dos pacientes apresentarem lesões de pele que são visíveis, profissionais experientes na área estão cientes de que uma grande variedade de lesões de pele são manifestações da hanseníase. Algumas são muito difusas e difíceis de distinguir da pele normal. Nesses casos, outros sintomas e sinais se tornam importantes para o diagnóstico (WHO, 2012). Em um país ou área com alta incidência de hanseníase, um indivíduo deve ser suspeito de apresentar a hanseníase se ele ou ela mostrar um dos seguintes sinais cardinais: (1) lesão de pele consistente com hanseníase e com área de perda sensitiva definida, com ou sem espessamento de nervos; (2) baciloscopia positiva na pele (WHO, 2018).

Segundo o MINISTÉRIO DA SAÚDE (2016), o diagnóstico de caso de hanseníase é essencialmente clínico e epidemiológico, realizado por meio da anamnese, exame geral e dermatoneurológico para identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos, com alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas. Considera-se caso de hanseníase a pessoa que apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais, a qual necessita de tratamento com PQT: a) lesão e/ou área da pele com alteração da sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; b) espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; c) presença de bacilos *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biópsia de pele. A hanseníase é uma doença de notificação compulsória e de investigação obrigatória.

Um progresso satisfatório continua a ser feito com o objetivo de eliminar a hanseníase como questão de saúde pública em todos os países endêmicos. A eliminação a nível global (definida como a prevalência abaixo de um caso por 10.000) foi atingida no final de 2000, mas a eliminação a nível nacional ainda permanece fora da meta em alguns países endêmicos. Além disso, em outros países que alcançaram a meta a nível nacional, ainda permanecem áreas de alta prevalência.

De acordo com dados oficiais de 138 países, a prevalência global da hanseníase no final de 2015 foi de 176.176 casos (0.2 casos por 10.000 indivíduos). O número de casos novos registrados globalmente em 2015 foi de 211.973 (2.9 casos novos por 100.000 indivíduos). Em 2014, 213.899 casos novos foram registrados, e em 2013, 215.656 casos novos. O número de casos novos indica o grau de transmissão contínua da infecção. As estatísticas globais mostram que 95% dos casos novos de hanseníase foram relatados por quatorze países que registraram mais que 1.000 casos novos por país e apenas 5% dos casos novos foram relatados por outros 92 países. Áreas de alta endemicidade ainda persistem em algumas regiões de muitos países, incluindo países que relataram menos de 1.000 casos novos. Algumas dessas áreas mostram altas taxas de notificação para casos novos e podem ainda observar intensa transmissão. Em 2015, na Índia, 127.326 casos novos foram relatados, correspondendo a 60% dos casos novos globais. O Brasil referiu 26.395 casos novos, representando 13% de todos os casos e a Indonésia, em terceiro lugar em números de casos novos, 17.202 (8% do total) (WHO, 2016).

Apesar da prevalência da hanseníase no Brasil ainda estar acima da meta preconizada pela OMS, houve queda do número de casos registrados de forma sistemática no país. Contudo a taxa de detecção de casos continua alta no Brasil (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011). Em 2014 foram registrados 31.064 casos novos e uma taxa de prevalência de 1.27 para 10.000 habitantes, sendo 65% dos casos multibacilares. Em 2017, 26.875 casos novos foram registrados, no entanto com taxa de prevalência de 1.35. Houve um aumento no número de casos em registro ativo, de 25.738 (2014) para 28.064 (2017). O coeficiente de detecção de casos novos por 100 mil habitantes reduziu: 26.61 (2001) para 15.32 (2014) e 12.94 (2017) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a). A incidência é maior nos estados das regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste, sendo menor nas regiões Sudeste e Sul. A doença

apresenta, no território nacional, as seguintes taxas de prevalência por 10.000 habitantes: 3.59 no Centro-Oeste, 3.10 no Norte, 2.15 no Nordeste, 0.42 no Sudeste e 0.29 no Sul (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b).

O modo de transmissão da hanseníase ocorre através de contato íntimo e prolongado com os doentes bacilíferos, tipo virchoviano e dimorfo, não tratados, que eliminam bacilos. As principais fontes de bactérias são as mucosas das vias aéreas superiores. A mucosa nasal é um reservatório de bacilos em até 55% dos pacientes bacilíferos e acredita-se que a infecção subclínica seja comum em áreas endêmicas (COLSTON, 1993; SABIN; SWIFT; JACOBSON, 2005). O estudo de Araújo et al. (2016) sugere que a via aérea é a predominante na infecção e transmissão da hanseníase e que os contactantes contribuem para o risco de infecção a si mesmos e a outros indivíduos.

Job et al. (2008) sugerem que ambos a pele e o epitélio nasal de pacientes com a forma multibacilar da hanseníase contribuem para a disseminação do *M. leprae* no ambiente e há risco de contato com o bacilo através da mucosa nasal e de superfícies expostas da pele. O mecanismo de disseminação do sítio primário para a localização final na pele e nos nervos periféricos é incerto. O período de incubação da infecção até o aparecimento das manifestações clínicas é variável, podendo ser mais curto para pacientes com a forma paucibacilar (em torno de dois a cinco anos) que para os multibacilares (em torno de cinco a dez anos e algumas vezes mais longo). Contudo, uma única dose de rifampicina reduz a carga de bacilos viáveis a níveis muito baixos e, em termos de saúde pública, pode-se concluir que a infectividade se torna insignificante após o início da PQT (WHO, 2012).

Aproximadamente 90-95% de uma dada população são resistentes à doença após exposição rotineira (VAN BRAKEL, 2000; SABIN; SWIFT; JACOBSON, 2005). O *M. leprae*, um bastonete de 1-8 de comprimento por 0.2-0.5 micrômetros de largura é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) (COLSTON, 1993). A forma da hanseníase que se desenvolve não depende do bacilo, que é o mesmo para todas as formas, mas sim da resposta do hospedeiro ao bacilo. Parece que indivíduos que desenvolvem a hanseníase apresentam um defeito específico da sua resposta imunológica celular ao bacilo (AZULAY, 1997; FOSS, 1997; SABIN; SWIFT; JACOBSON, 2005).

Desde as primeiras observações sobre a agregação familiar aos mais recentes estudos de associação genômica identificando polimorfismos genéticos

associados à hanseníase, há evidência de que o desenvolvimento da doença esteja sob controle genético. Os genes candidatos são geralmente escolhidos de uma lista de genes envolvidos no sistema imune humano: complexo principal de histocompatibilidade, receptores Toll-like e genes das famílias das citocinas têm sido as escolhas mais frequentes. Na literatura, há uma lista de, pelo menos, 28 genes associados aos subtipos da hanseníase e envolvidos no processo de polarização da doença (GASCHIGNARD et al., 2016).

Os nervos, que geralmente são resistentes a infecções bacterianas, são consistentemente invadidos pelo *M. leprae*. Outra característica é a temperatura exigida para a sua multiplicação. Ele não se multiplica em temperatura corporal de 37°C e um ótimo crescimento ocorre a 27-30°C (KARAT, 1970), o que explica a ocorrência da doença em áreas superficiais e mais frias como a pele, nervos, testículos e trato respiratório superior. A neuropatia periférica é a principal causa de morbidade na hanseníase e é responsável pela maioria das incapacidades e deformidades apresentadas por muitos pacientes (DESIKAN, 1977; SABIN; SWIFT; JACOBSON, 2005; AGRAWAL et al., 2005).

1.2.2 Classificação

Há dois sistemas principais usados para classificar os pacientes com hanseníase. O sistema de Ridley-Jopling utiliza as características clínicas, histopatológicas e o índice baciloscópico. As diferentes categorias correlacionam-se com a atividade da resposta imune do hospedeiro. Uma classificação mais simplificada baseada no número de lesões de pele é usada visando definir o esquema de tratamento (RIDLEY, 1974; WALKER; LOCKWOOD, 2007).

Várias classificações têm sido propostas desde 1930. A Classificação de Madrid, de 1953, adotou critérios de polaridade, baseados nas características clínicas da doença, que foram acrescidos pelos aspectos bacteriológicos, imunológicos e histológicos da hanseníase, definindo os grupos polares, tuberculoide (TT) e lepromatoso ou virchoviano (VV), o grupo transitório e inicial da doença, a forma indeterminada, e o instável e intermediário, a forma borderline ou dimorfa (DD) (SOUZA, 1997; RODRIGUES JÚNIOR et al., 2016). Para melhor compreensão e facilidade para o diagnóstico, o guia do MINISTÉRIO DA SAÚDE

(2017) utiliza a classificação de Madrid: hanseníase indeterminada e tuberculoide (paucibacilares) e dimorfa e virchoviana (multibacilares).

Ridley e Jopling (1966), dois médicos ingleses, propuseram o sistema de subgrupos dentro do espectro da hanseníase, dividindo o grupo instável e intermediário em três subgrupos: borderline-tuberculoide ou dimorfa tuberculoide (DT), borderline-borderline ou dimorfa-dimorfa (DD) e borderline-lepromatoso ou dimorfa-virchoviana (DV). A forma neural pura e a hanseníase indeterminada não fazem parte dessa classificação. A forma indeterminada é considerada como uma forma transicional com padrão imunológico ainda não definido, sendo que até 75% das lesões nessa fase da hanseníase podem remitir espontaneamente e são ignoradas por muitos pacientes (SOUZA, 1997; AGRAWAL et al., 2005).

A forma neural pura tem incidência variável de 4 a 10% dos pacientes entre o número total de casos numa população endêmica (GIRDHAR, 1996). No Instituto Lauro de Souza Lima, de 1981 a 1996, de 265 pacientes com neuropatia da hanseníase, 4% foram confirmados como hanseníase primariamente neural (GARBITO, 1998). Jopling (1956) relatou o caso de um paciente com a forma dimorfa que permaneceu puramente neural por oito anos e que a biópsia de nervo mostrou uma histologia tipicamente dimorfa. Hargrave e Marion (1964) relataram um caso da forma clínica virchoviana com envolvimento de vários nervos periféricos na ausência de lesões de pele que, julgando pelos números de nervos afetados e a microscopia na biópsia de nervo, foi considerada como outro exemplo de forma dimorfa da forma neural pura. Jopling e Morgan-Hughes (1965) descreveram um caso da forma neural pura tuberculoide em que foram observados espessamento dos nervos radial e ulnar, atrofia muscular e déficit sensitivo da mão direita.

Do ponto de vista operacional, com a implantação da PQT em 1982, a OMS dividiu os pacientes de acordo com o índice baciloscópio (IB) em paucibacilares (PB) com IB menor que 2+ da Escala de Ridley e multibacilar (MB) com IB igual ou maior que 2+ (RIDLEY, 1958; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010a). Em 1998, a OMS reconsiderou a sua classificação, retirando o IB e aplicando critérios exclusivamente clínicos: PB com uma a cinco lesões e MB com seis ou mais lesões dermatológicas (WHO, 2012).

No Brasil, o MINISTÉRIO DA SAÚDE (2016) classifica a hanseníase nos seguintes termos: (1) Paucibacilar: casos com até cinco lesões de pele; (2) Multibacilar: casos com mais de cinco lesões de pele. Os pacientes com a forma

neural pura com comprometimento de um único nervo são considerados paucibacilares e aqueles com dois ou mais nervos acometidos são multibacilares. A baciloscopia de pele, quando disponível, deve ser utilizada como exame complementar para a classificação dos casos em PB e MB. Baciloscopia positiva classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões. Contudo, o resultado negativo não exclui o diagnóstico clínico da hanseníase e também não classifica obrigatoriamente como PB. Essa definição de caso PB ou MB é importante para a programação dos regimes de doses mensais de tratamento medicamentoso.

Na evolução da infecção hansênica podem ocorrer episódios agudos reacionais ou fenômenos de hipersensibilidade que aparecem em 50% do total dos pacientes. A Reação Tipo 1 ou Reação Reversa é uma reação de hipersensibilidade celular tardia que pode ocorrer em todas as formas da hanseníase, sendo mais comum nas formas dimorfa e tuberculoide. Há piora repentina das lesões de pele pré-existentes. Novas lesões e neurites envolvendo um ou mais nervos podem ocorrer. Essas reações geralmente aparecem durante os primeiros meses após início de tratamento efetivo e parecem indicar um aumento da intensidade da resposta imune celular. Déficits permanentes neurológicos podem acontecer, a menos que um tratamento seja prontamente iniciado (SABIN; SWIFT, JACOBSON, 2005; WHO, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

A Reação Tipo 2, cuja manifestação mais frequente é o eritema nodoso hansênico, é uma reação mediada por imunocomplexos e está associada à forma virchoviana. Resulta em doença sistêmica com quadro febril e queda do estado geral que pode persistir por vários dias ou meses. Nódulos dolorosos, eritematosos, cutâneos e subcutâneos se desenvolvem. Acometimento dos nervos periféricos de forma aguda e dolorosa, iridociclite, orquite e artrite podem acontecer. Essa reação pode ser recorrente ou crônica e pode ter manifestações variáveis. O substrato patológico é uma vasculite que envolve artérias e arteríolas de pequeno e médio calibre. Apesar da resposta celular imunomediada deficiente na forma virchoviana, o sistema humoral de anticorpos funciona adequadamente e parece estar envolvido na patogênese desse tipo de reação. A progressão para trombose das artérias subcutâneas profundas pode acontecer com necrose da pele e da gordura do subcutâneo. Quando a ulceração da pele é grave, os tendões e músculos podem ficar expostos. Essa rara forma de reação, também conhecida por fenômeno de

Lúcio ou eritema necrosante, pode ser fatal (FOSS, 1997; NATIONS et al., 1998; GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; WHO, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

1.2.3 Aspectos neuropatológicos

Na hanseníase há infecção preferencial pelo nervo periférico. A inflamação perineural e intraneural é um marco morfológico e a infecção intraneural pelo bacilo é uma característica patognomônica da doença. A presença do *M. leprae* dentro da célula de Schwann e de macrófagos intraneurais tem sido confirmada em vários estudos ultraestruturais. Contudo, estudos clínicos têm demonstrado claramente que fibras não mielinizadas estão também proeminentemente envolvidas na lesão neural na hanseníase, sendo o comprometimento funcional de fibras cutâneas um achado precoce na hanseníase (SCOLLARD, 2008).

O *M. leprae* infecta o nervo de fora para dentro, primeiramente se agregando a vasos sanguíneos e linfáticos epineurais, entrando no compartimento endoneural através da infecção das células endoteliais (SCOLLARD, 2008). Estudos histopatológicos têm mostrado que as fibras não-mielinizadas e de pequeno calibre são afetadas por número maior de bacilos que as fibras mielinizadas grossas (DASTUR; RAMAMOCHAN; SHAH, 1973). Assim, apesar da hanseníase afetar fibras nervosas finas e grossas, as fibras finas, que transmitem dor e temperatura, são mais rapidamente comprometidas, bem antes das fibras grossas (ANTIA et al., 1975).

O nervo é danificado não só pela proliferação bacilar e resposta imunológica, incluindo as reações, mas também pela compressão. Os nervos superficiais são mais afetados e seu tamanho aumentado devido ao espessamento é um fator de risco para compressão. Desta forma, o nervo ulnar fica mais suscetível no cotovelo, o nervo mediano no punho e o nervo fibular comum no arco tendíneo, na origem do músculo fibular longo (SABIN; SWIFT; JACOBSON, 1993).

A afinidade do *M. leprae* pelos nervos periféricos é conhecida desde as primeiras menções em 1848 (DANIELSSEN; BOECK, 1848). Mais tarde, evidências apontaram a célula de Schwann, nos nervos periféricos, como o alvo para o bacilo (LUMSDEN, 1959; JOB, 1989). Outros experimentos *in vitro*, com culturas de tecido nervoso (MUKHERJEE; ANTIA, 1986) e *in vivo*, em modelos animais, confirmaram o tropismo do *M. leprae* pelos nervos periféricos (SCOLLARD; McCORMICK; ALLEN,

1999). Estudos demonstraram a ligação do *M. leprae* às células de Schwann, de tal modo que induz à desmielinização (RAMBUKKANA, 2004).

Jacobs, Shetty e Antia (1987), examinando as biópsias de nervos de quatro pacientes, incluindo as formas DT, DD e VV, encontraram, como achado mais comum, a desmielinização paranodal acometendo internodos sucessivos, independente do tipo de hanseníase. Nos cortes transversais, algumas fibras mostraram alterações associadas à atrofia axonal. Juntos, esses achados sugeriram que a desmielinização, em alguns casos, poderia ser secundária às alterações axonais. Também houve evidência de áreas focais de desmielinização afetando todo o internodo de muitas fibras no mesmo nível do nervo, as quais foram possivelmente causadas por fatores locais.

Tzourio, Said e Millan (1992), em estudo morfológico do nervo radial superficial de sete pacientes com a forma virchoviana não tratada da hanseníase, observaram, em todos os pacientes, que o espessamento do nervo foi decorrente do aumento do epineuro e perineuro subsequentemente ao infiltrado inflamatório, proliferação de fibroblastos e células perineurais. O *M. leprae* esteve abundante nas células perineurais, fibroblastos, macrófagos, células de Schwann e células endoteliais e uma vasculite linfocítica esteve presente em todos os casos. A densidade média de fibras mielinizadas esteve reduzida comparando com o controle, com diferenças marcantes entre fascículos individuais e redução maior ainda nos pacientes com déficit sensitivo no território do nervo radial superficial. As preparações de fibra única mostraram que a desmielinização segmentar predominou em dois pacientes, a degeneração axonal em um paciente, enquanto o infiltrado inflamatório e a proliferação do tecido conectivo adjacente às fibras individuais foram predominantes nos outros pacientes.

No estudo histológico de biópsias de nervos de Chimelli, Freitas e Nascimento (1997), inflamação foi encontrada em 40% dos casos, alguns com reação granulomatosa, e vários graus de fibrose em 66%. A maioria mostrou neuropatia axonal de graus variados, alguns com perda total de fibras, outros com predomínio de perda de fibras mielinizadas finas e de fibras não-mielinizadas. Sinais de desmielinização e remielinização foram os principais achados em 17% dos casos. O bacilo foi encontrado no endotélio, perineuro, célula de Schwann e macrófagos. Jardim et al. (2003), estudando a histopatologia da forma neural pura, encontraram o

granuloma epitelióide em 14% dos pacientes, o bacilo em 16% e infiltrado inflamatório não específico e/ou fibrose em 39%.

A capacidade destrutiva da atividade inflamatória granulomatosa é a explicação básica para a lesão nervosa em pacientes com as formas DT e TT. Nas formas DV e VV, o infiltrado cutâneo altamente bacilífero e desorganizado se repete nos nervos desses pacientes. Contudo, o mecanismo de injúria nos nervos virchovianos tem sido mais difícil de explicar, pois os nervos mantêm sua integridade básica por um tempo, sendo capazes de mostrar níveis de função surpreendentes mesmo quando densamente infectados. Assim como nas lesões cutâneas, graus intermediários de infecção e de organização da resposta inflamatória são observados nos nervos de pacientes com as formas intermediárias (SCOLLARD, 2008).

O *M. leprae* induz a desmielinização precoce e a resposta do nervo a essa injúria é tanto uma estratégia da bactéria para sobrevivência intracelular quanto um gatilho para iniciar uma resposta imunomediada e lesão. Após a infecção do SNP, o bacilo ataca as células não-mielinizadas e as células de Schwann mielinizadas, mas preferencialmente invade o fenótipo não-mielinizado, onde se multiplica, para posterior liberação para reinfetar mais células. A ligação do *M. leprae* à célula de Schwann é suficiente para induzir desmielinização e dano axonal. Para continuar o ciclo de vida intracelular dentro desse nicho preferido e estabelecer a infecção persistente, o *M. leprae* leva ao aumento do número de células não mielinizadas diretamente, induzindo proliferação das células, ou indiretamente pela injúria ao nervo, desmielinização e dano axonal, o que normalmente induz à proliferação das células de Schwann para o reparo do dano ao nervo (regeneração neural). A lesão precoce do nervo pode também causar desestabilização do microambiente neural, resultando na cascata de outras respostas celulares que eventualmente recruta mais células imunes do sistema imunológico inato e adaptativo, causando o dano final aos nervos periféricos (RAMBUKKANA, 2004).

Há evidências de que a ligação entre o *M. leprae* e a célula de Schwann ocorre na lâmina basal da matriz extracelular (NG et al., 2000). Portanto, no caso da hanseníase, a lâmina basal, de nenhum modo, representa barreira protetora à entrada da micobactéria. Pelo contrário, é através de seus componentes estruturais que ocorre a invasão. Existem estudos *in vivo* e *in vitro* demonstrando a ligação do *M. leprae* com a célula de Schwann, em nível molecular, através da laminina basal

(RAMBUKKANA et al., 1997). A parede celular do *M. leprae* possui uma camada externa composta, na sua maior parte, por ácido fitocérol dimerocerosíco e glicolípides, fundamentalmente o glicolípido fenólico-1 (PGL-1), que é específico dessa micobactéria, já que contém um trissacarídeo específico, não encontrado na parede de nenhuma outra micobactéria (RAMBUKKANA, 2004).

A membrana externa da célula de Schwann é formada pela lâmina basal e fibras de colágeno associadas, contém laminina-2 (também conhecida por merosina) e outras proteínas. A unidade célula de Schwann/axônio está protegida por essa lâmina basal que contém moléculas matrizes extracelulares do tipo lamininas, colágeno tipo IV, proteoglicanas e outras. As lamininas são glicoproteínas compostas de três cadeias (subunidades α , β e δ) e há 11 isoformas distintas. Na lâmina basal da célula de Schwann do nervo periférico a forma predominante é a laminina-2. As células de Schwann mielinizadas possuem dois receptores para laminina-2: $\alpha 6\beta 4$ integrina e distroglicana (SHERER; ARROYO, 2002).

O neurotropismo do *M. leprae* pode ser atribuído à sua afinidade pelo domínio G da laminina- $\alpha 2$, proteína da matriz extracelular que está presente na lâmina basal das células de Schwann. O complexo *M. leprae*/laminina- $\alpha 2$ se liga aos complexos α/β distroglicana expressos na superfície da célula de Schwann. A α -distroglicana ao se ligar à laminina-2 do *M. leprae* está associada com a molécula β -distroglicana da transmembrana. Ao penetrar no meio intracelular, a β -distroglicana se liga à distrofina, uma proteína intracelular que se liga à actina. A partir da união dessas quatro proteínas (laminina-2, α -distroglicana, β -distroglicana e distrofina) se estabelece uma ponte entre o *M. leprae* e o citoesqueleto da célula de Schwann. Portanto, dessa ligação na superfície da célula de Schwann foi observada uma cascata de complexos α -distroglicana/*M. leprae*, que leva à penetração do bacilo no vacúolo citoplasmático estabelecendo a infecção hansênica no nervo. O fato de a laminina-2 e a α -distroglicana estarem restritas ao nervo periférico condiciona a presença exclusiva do bacilo nessa parte do sistema nervoso. Vários mecanismos patológicos podem ser responsáveis pela lesão nervosa na hanseníase, incluindo a interferência bioquímica do *M. leprae* no metabolismo da célula hospedeira, dano mecânico devido ao grande influxo de células e fluidos ou o dano imunológico (SPIERINGS et al., 2000).

A desmielinização pode ser primária ou secundária. No caso do sistema nervoso periférico, a desmielinização primária advém da injúria direta da célula de

Schwann ou da bainha de mielina, enquanto a desmielinização secundária segue-se à injúria primária ao axônio. A desmielinização secundária tende a ser mais aparente nas extremidades distais dos nervos afetados, enquanto a distribuição da desmielinização primária é geralmente mais variável. Nas duas variedades de desmielinização, a retração da mielina e o desarranjo tendem a começar nas regiões nodais e produzem primeiramente uma desmielinização paranodal. Depois a desmielinização pode se estender por todo o segmento internodal (desmielinização segmentar). As células de Schwann restantes se proliferam em resposta ao desarranjo da mielina e em alguns casos de destruição das células de Schwann. Cada célula de Schwann remieliniza a região do axônio nas suas vizinhanças. Na desmielinização primária, os segmentos remielinizados são caracteristicamente mais curtos que os segmentos internodais adjacentes normais, produzindo internodos de tamanhos variáveis e novas regiões nodais. Na situação de axônios regenerados, ao contrário, os novos internodos, geralmente, são mais uniformes no comprimento, apesar de um pouco menores que o normal (BROWN; WATSON, 2002).

A presença de desmielinização segmentar precocemente nos nervos na hanseníase, independente da sua forma clínica, foi primeiramente relatada por Antia et al. (1975) e Mehta et al. (1975). Shetty et al. (1977) estudaram a morfologia da degeneração das fibras nervosas na hanseníase precoce e em estágio pré-clínico de envolvimento do nervo radial superficial. Encontraram uma proporção significativamente alta de desmielinização segmentar nos pacientes com hanseníase sem comprometimento clínico e VC do nervo radial superficial das fibras largas e de médio calibre, determinadas pela latência de início e de pico, no limite da normalidade ou levemente reduzidas. Nos pacientes com hanseníase e com o nervo radial superficial afetado clinicamente, a proporção de desmielinização segmentar foi maior e a degeneração walleriana foi observada simultaneamente e, nesse grupo, a redução da VC foi claramente mais acentuada. Concluíram que a desmielinização segmentar é o achado na hanseníase precoce e que a degeneração walleriana aparece somente mais tardiamente no curso da doença e quando ambos os tipos de degeneração são vistos concomitantemente. O alentecimento da condução é o reflexo da desmielinização mais que da degeneração axonal.

Subsequentemente, estudos documentaram a presença de dois tipos distintos de desmielinização nos nervos na hanseníase: (1) desmielinização segmentar primária ocorrendo nos sítios de inflamação; (2) um tipo de

desmielinização mais frequente ocorrendo como seqüela de alterações tróficas no compartimento axonal (SHETTY; JACOBS; ANTIA, 1988; JACOBS; SHETTY; ANTIA, 1993). Shetty, Jacobs e Antia (1988) mostraram algumas evidências de atrofia axonal em quase todos os nervos examinados de pacientes com a forma tuberculoide e virchoviana; em dois nervos evidenciaram desmielinização paranodal consecutiva ao longo da mesma fibra, um padrão associado com atrofia axonal.

Job e Desikan (1968), em estudo de autópsia de quatro pacientes com a forma virchoviana, encontraram, em todos os nervos estudados, desmielinização proeminente fora de proporção com a degeneração axonal. Lesão extensa da maioria dos axônios foi evidenciada com fibrose nos sítios de lesão máxima, regiões onde os nervos estavam mais superficiais no subcutâneo. A regeneração de fibras também foi evidenciada. Segmentos dos nervos proximais ao sítio de máxima destruição mostravam apenas pequenas lesões focais em poucos fascículos.

Madigan et al. (2017), em estudo experimental e com microscopia eletrônica, encontraram que a desmielinização e a lesão axonal não são iniciadas diretamente pelo *M. leprae*, mas pelos macrófagos infectados. Desmielinização ocorreu em áreas de contato próximo. O antígeno PGL-1 confere essa resposta tóxica aos macrófagos, induz a síntese do óxido-nítrico nos macrófagos infectados e o aumento resultante nas espécies reativas de nitrogênio danificam os axônios, lesando as mitocôndrias e induzindo desmielinização. Referem que seus achados implicam a resposta imune inata dos macrófagos ao PGL-1/*M. leprae* em iniciar a lesão nervosa na hanseníase.

1.2.4 Aspectos clínicos

As manifestações clínicas da hanseníase são amplamente determinadas pela resistência natural do hospedeiro à invasão bacilar. A perda sensitiva primariamente decorrente do dano ao nervo intradérmico é um sintoma cardinal da hanseníase e geralmente precede a fraqueza muscular. Esse padrão de perda sensitiva não segue uma distribuição de nervo periférico ou de raiz e pode não estar associado a dor e/ou parestesia. As sensibilidades à dor e temperatura estão geralmente diminuídas precocemente, enquanto a sensibilidade vibratória e de posição segmentar estão frequentemente preservadas, exceto em casos avançados nos quais múltiplos nervos estão afetados em um membro. Os reflexos profundos

estão também comumente preservados precocemente. A evolução, padrão e extensão da perda sensitiva e motora são determinados pela forma clínica da hanseníase (OOI; SRINIVASAN, 2004; SABIN; SWIFT; JACOBSON, 2005; GARBINO; HEISE; MARQUES, 2016).

Três sinais cardinais mantêm-se como os principais para o diagnóstico na prática clínica: lesões de pele hipoestésicas ou anestésicas, nervos periféricos espessados e a presença do bacilo demonstrado na coloração Fite-Faraco na linfa da pele ou na biópsia de pele. O bacilo tem predileção pelas áreas frias do corpo, como o queixo, áreas malares da face, lóbulo da orelha, nádegas, joelhos e extremidades distais (OOI; SRINIVASAN, 2004). O quadro clínico característico é o de uma mononeuropatia múltipla associada a lesões hipoestésicas ou anestésicas. Contudo, os pacientes podem apresentar-se com a forma neural pura sem lesões cutâneas e de grande dificuldade diagnóstica (JOPLING; MORGAN-HUGHES, 1965; GARBINO et al., 2013).

A lesão inicial na hanseníase é uma mácula ou pápula frequentemente hipopigmentada com perda de sensibilidade causada pela invasão dos nervos cutâneos pelo *M. leprae*. A doença pode não progredir desse estágio quando é chamada de forma indeterminada. Dependendo da resistência do hospedeiro, progride para as outras formas. O bacilo pode estar localizado mais profundamente produzindo um granuloma epitelióide circunscrito que acomete nervos cutâneos e subcutâneos e resulta em um padrão característico de perda sensitiva superficial. Os nervos sensitivos subcutâneos podem estar espessados. Se um nervo da vizinhança do granuloma é invadido, um déficit sensitivo-motor na distribuição do nervo afetado é acrescido ao padrão de anestesia cutânea. Os nervos mais frequentemente afetados dessa maneira são os nervos ulnar, mediano, fibular comum, auricular posterior e facial (SABIN; SWIFT; JACOBSON, 1993). Os nervos e sítios mais comuns de acometimento na hanseníase são: nervo ulnar na metade inferior do braço, nervo ulnar logo acima ou proximal ao punho, nervo mediano logo acima ou proximal ao punho, nervo fibular comum na articulação do joelho acima do pescoço da fíbula, nervo tibial anterior logo acima do tornozelo, nervo tibial posterior logo acima do tornozelo e ramo zigomático do nervo facial. Ocasionalmente também o nervo radial quando sai do músculo tríceps, o nervo mediano no braço superior e todo o nervo facial no canal facial (BRAND, 1964; VERGHESE et al., 1970; SABIN; SWIFT; JACOBSON, 2005).

As formas TT e DT, pólo tuberculoide, ocorrem nos pacientes com alta resistência, levando à formação de um granuloma bem definido, lesões em pequeno número e presença de poucos bacilos. A perda de resistência permite a proliferação, disseminação hematogênica do bacilo e infiltração difusa da pele, linfonodos e nervos (forma virchoviana). A invasão de vários nervos cutâneos produz um padrão difuso de perda sensitiva para dor e temperatura, envolvendo pavilhão auricular (lóbulos das orelhas), regiões malares, superciliares, superfície dorsal das mãos e ânterolateral das pernas, antebraços, pés, uma distribuição que é aparentemente determinada pela relativa frialdade dessas regiões da pele. Eventualmente, a anestesia se espalha para envolver a maior parte da superfície cutânea (SABIN; SWIFT; JACOBSON, 1993).

A perda de sensibilidade difusa é seguida pela perda da função motora devido à invasão de nervos motores, os quais se encontram mais próximos da pele, sendo o nervo ulnar o mais vulnerável. Há perda de sudorese em áreas de perda sensitiva. Os reflexos tendinosos estão preservados apesar da perda sensitiva difusa, pois a alteração de reflexos profundos depende de comprometimento de nervos sensitivos mais grossos. Por conta da anestesia difusa, lesões traumáticas podem passar despercebidas levando à infecção secundária, alterações tróficas e perda de tecido (BRAND; FRITSCHI, 1985; SABIN; SWIFT; JACOBSON, 1993).

A neuropatia é uma das mais frequentes complicações da hanseníase manifestando-se como déficit sensitivo, motor ou autonômico. Sarker et al. (2015), em estudo de 62 pacientes, relataram neuropatia periférica em 61.3% dos casos. A perda sensitiva é a modalidade mais frequente e precocemente afetada, mas a perda motora predominante pode também ocorrer. A hanseníase comumente afeta o nervo tibial posterior, causando anestesia nas plantas dos pés, seguido pelos nervos ulnar, mediano, poplíteo posterior e facial. Outros nervos afetados incluem o nervo grande auricular, radial sensitivo e motor (CROFT et al., 1999; MORA-BRAMBILA et al., 2006; WALKER; LOCKWOOD, 2007).

Como a hanseníase causa perda sensitiva grave, assume-se que a dor seja incomum. Contudo, a dor é um sintoma frequente nos pacientes com hanseníase e principalmente associada à lesão de nervos, reações e neurites. A dor neuropática pode complicar a hanseníase, durante e após o tratamento, levando ao uso excessivo de analgésicos e complicações renais (SEGASOTHY et al., 1986). Dor aguda em um ou vários nervos pode ser a manifestação inicial na hanseníase e é

um sintoma comum das reações e neurites, devido à compressão ou edema inflamatório nos sítios de predileção do bacilo (THEUVENET et al., 1993; NATIONS et al., 1998).

Abscessos de nervos periféricos, que são frequentemente associados à dor aguda grave, ocorrem em todos os tipos de hanseníase e em uma grande variedade de nervos cutâneos e de troncos nervosos (KUMAR et al., 1997). Mesmo após tratamento adequado e cura bacteriológica, a dor pode estar presente como uma condição incapacitante. A estimativa da prevalência da dor neuropática crônica na hanseníase varia de onze a 66%, com diferenças provavelmente decorrentes das variações nos tipos de estudos, critérios diagnósticos e tipos de pacientes avaliados. A dor neuropática pode estar associada a segmentos dolorosos de pele anestésica e frequentemente acompanhados de déficit sensitivo (THAKUR et al., 2015).

As manifestações dolorosas podem aparecer espontaneamente, de forma constante ou intermitente, ou podem ser evocadas por estímulos. Algumas vezes, ambos os tipos de manifestações existem. Parestesias, definidas por sensações espontâneas anormais, são usualmente muito comuns, sendo descritas como sensações parecidas com pernas e braços “adormecidos”. Sensações dolorosas espontâneas incluem queimação ou ardor, ferroadas, em facadas, em aperto, câimbras, como alfinetadas e agulhadas, enquanto a dor evocada por estímulo inclui disestesia, alodinia, hiperalgesia e hiperpatia. Disestesia consiste em sensações anormais não prazerosas evocadas por um estímulo não prazeroso; alodinia reside em manifestações dolorosas evocadas por estímulos não dolorosos; hiperalgesia é uma sensação dolorosa desproporcional ao estímulo doloroso e hiperpatia é uma sensação extremamente dolorosa seguida a estímulo doloroso repetitivo em área hipoestésica ou anestésica (MERSKEY et al., 1994; GARBINO; HEISE; MARQUES, 2016).

No estudo de Hietaharju et al. (2000), a ocorrência de dor foi contínua em 50% dos pacientes. Alodinia foi referida por dois pacientes e ambos apresentavam espessamento e dor à palpação dos nervos cutâneo femoral, fibular comum e tibial posterior, sem abscesso. A anormalidade sensitiva mais típica nos pacientes com hanseníase foi na percepção do estímulo tátil, mecânico e doloroso, indicando dano das fibras A β , A δ e C no local dolorido. Contudo, em considerável proporção dos pacientes com dor, a função sensitiva pode estar praticamente preservada, sugerindo outro mecanismo fisiopatológico. O envolvimento precoce das fibras finas

devido à invasão do *M. leprae* pode causar disfunção e dano levando à parestesia e à dor. Outra possível explicação inclui o impacto de episódios prévios de reações, neurites e inflamações, que podem causar fibrose e maior risco de compressão neural (NEGESSE, 1996).

Alguns pacientes podem ter uma neurite de evolução crônica, manifestada clinicamente por dor (HAANPÄÄ; LOCKWOOD; HIETAHARJU, 2004). Inflamação ao longo dos troncos nervosos tem mostrado produzir atividade ectópica em nervos, e assim, condições inflamatórias prévias ou atuais representam uma fonte para sensibilização central, que pode manifestar-se como dor neuropática crônica. Uma neuropatia tardia, provavelmente precipitada por antígenos persistentes da micobactéria, é uma complicação rara da hanseníase (BOWEN et al., 2000). Nascimento et al. (2012) descreveram dois casos de pacientes com hanseníase previamente tratada que anos após desenvolveram quadro de neuropatia dolorosa sem sinais de recorrência da doença ou reação. Os achados neurofisiológicos mostraram comprometimento predominantemente sensitivo e axonal. A biópsia de nervo mostrou infiltrado inflamatório sugestivo de microvasculite. O tratamento com prednisona ou metilprednisolona foi associado à melhora da dor.

Van Brakel e Khawas (1994), em estudo de 396 casos novos de hanseníase, referiram que 36% (141/396) apresentavam comprometimento sensitivo e/ou motor na avaliação inicial. O comprometimento mais comum foi do componente sensitivo do nervo tibial posterior (21%), do componente motor do nervo ulnar (20.0%), componente sensitivo do nervo ulnar (17%), componente sensitivo do nervo mediano (8.8%) e componente motor do nervo poplíteo lateral (4.8%). Brown et al. (1996) descreveram o exame neurológico de 35 pacientes com hanseníase com média de duração dos sintomas de 3.4 anos. Pelo menos uma anormalidade foi encontrada em 22 nervos ulnares e treze nervos medianos (63% e 37%, respectivamente). A palpação de nervos foi a anormalidade clínica mais frequente.

Croft et al. (1999), em estudo prospectivo de 2.664 pacientes com hanseníase, em Bangladesh na Índia, relataram algum tipo de comprometimento da função nervosa sensitiva em 11.9% dos casos e da função nervosa motora em 7.3%. Os nervos mais comumente afetados foram o nervo tibial posterior sensitivo (6.4% dos nervos), seguido pelo nervo ulnar (3.2%). Ramadan et al. (2001) estudaram quarenta pacientes, sendo o nervo ulnar o mais afetado e a mão em garra a deformidade mais comum. Todas as modalidades foram afetadas,

sensibilidade superficial e profunda. Contudo, a sensibilidade profunda esteve alterada somente nos casos mais tardios. O comprometimento sensitivo predominou sobre o motor.

Jardim et al. (2003) avaliaram 49 pacientes com a forma neural pura, observando como primeiros sintomas as parestesias em 55.0%, comprometimento motor em 24.0%, dor neuropática em 12.0% e déficit sensitivo em 8.0%. Mononeuropatia múltipla foi observada em 61.0%, mononeuropatia em 33.0% e apenas três pacientes (6%) apresentaram polineuropatia. Os nervos sensitivos estavam mais comprometidos que os motores e o nervo ulnar esteve mais frequentemente alterado. Em outro estudo, Jardim et al. (2004) estudaram dezenove pacientes com a forma neural pura e clinicamente encontraram perda sensitiva e motora em 78.9% dos casos, espessamento neural em 68.2% e dor em 42.1%.

Garbino et al. (2004) acompanharam 33 pacientes com idade de nove a 87 anos, 28 homens e cinco mulheres, com suspeita clínica de hanseníase, apresentando neuropatia periférica, sem lesão de pele evidente e com baciloscopia negativa. Polineuropatia sensitivo-motora ocorreu em dezessete pacientes (51.5%), mononeuropatia múltipla em 13 (39.4%) e mononeuropatia em três (9.1%). As biópsias de nervo foram conclusivas para hanseníase em quatorze pacientes (42.4%). Jardim et al. (2007) avaliaram 24 pacientes com a forma neural pura. A principal manifestação foi sensitiva (21/24), predominando parestesias (17/21), dor (2/21) ou hipoestesia (2/21). Em três pacientes, a manifestação inicial foi motora, sendo atrofia muscular em um deles e fraqueza muscular nos outros dois casos. Na primeira avaliação, antes de iniciar o tratamento, as seguintes alterações foram observadas: acrocianose (71.0%), espessamento neural (21.8%), fraqueza muscular (88.0%) e déficit sensitivo (83.0%).

Santos (2010), em estudo de vinte pacientes com hanseníase, descreveu que a perda sensitiva predominou nas seguintes regiões: posterior do cotovelo, posterior do antebraço e da mão, palma da mão, joelho, faixa lateral da perna até a região do tornozelo e região plantar. A região posterior do cotovelo, especialmente, teve alto valor diagnóstico. A sensibilidade à dor foi envolvida mais precocemente, sendo mais comprometida que a sensibilidade ao tato. Concluíram que a hanseníase tem um padrão de distribuição topográfica preferencial que contribui para a caracterização e diagnóstico da neuropatia.

Em uma análise retrospectiva de 38 casos de hanseníase, no Rio Grande do Sul, no período de 1995 a 2005, a forma clínica mais frequente foi virchoviana (vinte casos, 52.6%) e 27 casos (71.1%) foram incluídos no grupo multibacilar. Dentre os identificados com incapacidades, quatro pacientes (26.7%) apresentavam grau I e onze pacientes (73.3%) grau II. Na avaliação após a alta, as deformidades mais observadas foram úlceras plantares (13%), artropatia de Charcot (9%) e flexão fixa (“garra”) dos dedos das mãos (6%). As reações hansênicas ocorreram em sete pacientes (18.4%) após a alta, sendo que três apresentaram reação reversa e quatro desenvolveram eritema nodoso. A neurite aguda foi verificada em 30.2% dos casos de reações dos tipos 1 e 2 (CARNEIRO; POSSUELO; VALIM, 2011).

Garbino et al. (2013), em artigo de revisão sistemática da literatura sobre a forma neural pura da hanseníase, referem que os dados existentes são contraditórios e a metodologia e os objetivos dos estudos são heterogêneos. Aparentemente, a neuropatia da forma neural pura tem um comprometimento sensitivo predominante. As sensibilidades ao calor e à dor são as mais comprometidas e, em geral, têm um padrão de mononeuropatia múltipla. Os nervos mais frequentemente alterados, nas séries analisadas, foram os nervos ulnar, radial superficial, sural, fibular superficial e porção sensitiva do nervo tibial. Os menos frequentemente envolvidos foram os nervos fibular comum e mediano.

Santos et al. (2017), em estudo de setenta pacientes com a forma neural pura diagnosticados entre 2014 e 2016, encontraram em todos os pacientes um comprometimento assimétrico dos nervos, com predomínio sensitivo, principalmente hipoestesia, parestesia e dor e envolvimento sensitivo intradérmico em 69.8% (30/43). Espessamento neural de pelo menos um nervo foi observado em 58.6% (41/70) dos pacientes.

Sarker et al. (2015) relataram déficit sensitivo em 89.4% e fraqueza muscular em 65.8% dos pacientes. Deformidades e úlceras estiveram presentes em 26.3% e 50% dos pacientes, respectivamente. Os nervos mais comumente espessados foram os nervos ulnar (43.6%), poplíteo lateral (41.9%), tibial posterior (41.9%) e grande auricular (17.7%).

Os vários sítios de compressão crônica dos nervos são similares aos das lesões na hanseníase. Os nervos traumatizados podem ficar aumentados e o espessamento neural indica a possibilidade da neuropatia pela hanseníase. Uma pesquisa cuidadosa por uma área vizinha de perda sensitiva intracutânea, que não

mostra distribuição do nervo em questão, é a chave para o diagnóstico da hanseníase. Qualquer nervo próximo à superfície pode se tornar espessado e endurecido. Após o tratamento os nervos podem gradualmente diminuir, mas eles permanecem anormalmente firmes mesmo quando se tornam menores que o normal. Se o examinador detecta o espessamento neural, as possibilidades diagnósticas são mais limitadas. O aumento fusiforme na hanseníase pode ser diferenciado do espessamento nodular da neurofibromatose de *von Recklinghausen*. O espessamento de nervos cronicamente traumatizados é mais circunscrito que o da hanseníase. Por exemplo, o espessamento palpável do nervo ulnar na hanseníase se estende por dez a doze centímetros proximal ao olécrano. As neuropatias generalizadas com espessamento neural, como amiloidose, neuropatias hipertróficas e doença de *Refsum*, estão tipicamente associadas à arreflexia e ao déficit clínico distal simétrico (SABIN; SWIFT; JACOBSON, 2005).

A imagem por ultrassonografia vem sendo, recentemente, mais utilizada para avaliar doenças de nervos periféricos. Essa técnica tem revelado edema localizado em sítios de compressão na HNPP e edema mais difuso na CMT (GINANNESCHI et al., 2012). Em um estudo por meio da ultrassonografia de nervos que avaliou 21 pacientes com hanseníase no HCFMRP (ELIAS et al., 2009), as anormalidades incluíram espessamento focal (90.5%), áreas hipoeoicas (81%), perda do padrão fascicular (33.3%) e áreas hiperecoicas (4.7%). O exame de três pacientes mostrou espessamento neural sem anormalidades neurofisiológicas, indicando que um nervo afetado pode funcionar normalmente. No estudo de Bathala et al. (2012), de 42 membros superiores de pacientes com hanseníase, 76% tinham clinicamente fraqueza muscular e 43% tinham déficit sensitivo no território inervado pelo nervo ulnar. Ao exame ultrassonográfico observaram que o máximo espessamento do nervo ulnar, em todos os pacientes, ocorreu alguns centímetros acima do cotovelo. No estudo de Lugão et al. (2015), a magnitude do espessamento foi maior nos pacientes multibacilares e nos pacientes com reações. O índice de assimetria foi maior nos pacientes com reações e não houve diferença significativa entre pacientes paucibacilares e multibacilares, demonstrando que a assimetria é uma característica da hanseníase independentemente da sua classificação. Bathala et al. (2017) encontraram um padrão ultrassonográfico único nos pacientes com neuropatia do nervo ulnar devido à hanseníase: o aumento do nervo se iniciou no

sulco do ulnar, no cotovelo, e foi máximo em torno de quatro centímetros acima do epicôndilo medial.

Portanto, o diagnóstico diferencial da hanseníase também deve ser direcionado para causas de mononeuropatia simples e, principalmente, mononeuropatia múltipla, incluindo as inflamatórias (colagenoses e vasculites); metabólicas (diabetes, hipotireoidismo e disfunção da hipófise); infecciosas (sífilis, síndrome da imunodeficiência adquirida); traumática e postural (compressões agudas e crônicas); congênitas ou hereditárias (siringomielia/siringobulbia, insensibilidade congênita à dor, HNPP) e tumores de nervos periféricos (GARBINO et al., 2013). Outras condições coexistentes que causam ou pioram a neuropatia, incluindo diabetes, doenças endócrinas, medicações e amiloidose secundária, precisam ser excluídas (OOI; SRINIVASAN, 2004).

A maioria dos casos de hanseníase é ainda diagnosticada pelas manifestações clássicas. Contudo têm sido vistos mais casos com manifestações neurológicas predominantes e também manifestações incomuns com nenhuma ou poucas das apresentações típicas. Essas condições podem ser confundidas com outras doenças neurológicas e o diagnóstico da hanseníase pode não ser realizado ou ser tardio. Gabelle et al. (2008) documentaram um caso na França que se apresentou como neuropatia sensitivo-motora axonal assimétrica lentamente progressiva, cujo diagnóstico foi feito por meio da biópsia de nervo após atraso de oito anos. Apesar de os pacientes com hanseníase sem lesão cutânea serem menos em proporção àqueles com lesões de pele, a identificação correta e o tratamento são vitais para prevenir deformidades e se somente o critério clássico for utilizado muitos casos não serão diagnosticados (NORDEEN, 1972; JOB, 2007; TAYSHETYE et al., 2013).

A hanseníase pode superficialmente se confundir com muitas doenças dermatológicas e neurológicas. A presença de área de pele anestésica ou lesão de membrana mucosa associada a nervos espessados são as marcas da doença. A presença do bacilo na linfa ou na biópsia de pele confirma o diagnóstico. Contudo, a baciloscopia tem alta especificidade, mas baixa sensibilidade, variando de 10 a 50% (BHUSTAN et al., 2008). No entanto, a baciloscopia da pele é importante, pois ela identifica os pacientes com maior grau de infectividade e aqueles com maior risco de recidiva (LOCKWOOD, 2002).

O teste sorológico mais amplamente utilizado na hanseníase é a pesquisa do anticorpo contra o antígeno específico do *M. leprae*, o glicolípido fenólico-1 (PGL-1). Contudo, o uso desse teste tem sido dificultado devido à sua baixa sensibilidade, particularmente na doença paucibacilar. Apesar de o teste não ser sensível o suficiente para o diagnóstico de um paciente individual, há alta taxa de soropositividade, em torno de 90%, na doença multibacilar quando estudada em populações endêmicas. Nos pacientes com a forma neural pura, a positividade é em torno de 50%, o que é clinicamente útil, já que essa forma da hanseníase é de difícil diagnóstico (ROCHE, et al., 1991; FOSS; CALLERA; ALBERTO, 1993; OOI; SRINIVASAN, 2004).

A biópsia de nervo periférico, usualmente dos nervos sural, radial superficial ou ramo cutâneo dorsal do nervo ulnar, é uma importante investigação para o diagnóstico da forma neural pura da hanseníase. Está indicada nos casos sem lesões de pele clinicamente visíveis ou duvidosas e para avaliar a efetividade do tratamento (CHIMELLI; FREITAS; NASCIMENTO, 1997). No estudo sobre a forma neural pura de Jardim et al., (2003), nas biópsias de nervos foram demonstrados granulomas epitelioides em 14% dos casos e bacilos em 16% dos casos.

O uso da reação em cadeia de polimerase (PCR) para detecção e identificação de sequências específicas do DNA do *M. leprae* nos nervos tem sido utilizado para diagnóstico diferencial da forma neural pura nas formas paucibacilares. Em termos práticos, essa análise foi capaz de detectar o DNA do *M. leprae* em 73% dos pacientes com índice baciloscópico negativo. Não obstante, um resultado positivo é indicativo da presença de fragmentos do DNA do bacilo e não mostra se o bacilo está vivo ou viável. Assim, a praticabilidade e custo-benefício da biópsia e da análise de PCR devem ser avaliados (CUNHA et al., 2006). Na forma neural pura, o PCR foi positivo em 47% das biópsias de nervos e pode servir como ferramenta útil no diagnóstico em uma população endêmica (JARDIM et al., 2003). No entanto, no Brasil, somente está disponível nos grandes centros de pesquisa.

1.2.5 Estudos neurofisiológicos

Os estudos neurofisiológicos têm sido empregados por vários autores para investigar os pacientes com hanseníase, primeiramente a eletromiografia para avaliar a extensão da desnervação nos pacientes afetados e, subsequentemente,

mais estudos sobre a condução nervosa na hanseníase (BACCAREDA-BOY et al., 1963; DASH, 1967; HERSKOVITS; CHAMOLES, 1971; MAGORA et al., 1965). Sabin, Swift e Jacobson (1993) afirmam que o primeiro estudo de condução nervosa em pacientes com hanseníase foi realizado por Monrad-Krohn em 1923, que ao estimular o nervo facial notou que a ativação muscular era assimétrica, sugerindo que ramos segmentares do nervo estariam mais afetados que outros.

Em nosso meio, Julião e Savoy (1942) estudaram a excitabilidade elétrica dos nervos de quarenta pacientes com hanseníase e reconheceram a validade do método. Os estudos da condução sensitiva e motora são reconhecidos por serem os testes mais sensíveis na detecção do envolvimento neural, algumas vezes antes mesmo dos sintomas e sinais clínicos (McLEOD et al., 1975; DONDE et al., 1983; RAMAKRISNAN; SRINIVASAN, 1995; MARQUES et al., 2003; VAN BRAKEL et al., 2005; HUSAIN; MALAVIYA, 2007).

O estudo da condução nervosa sensitiva de rotina se restringe, na realidade, ao estudo do componente principal do potencial de ação sensitivo, oriundo das fibras mielinizadas mais grossas e não detecta anormalidades de fibras sensitivas menores que sete micrômetros de diâmetro (BUCHTHAL; ROSENFALCK; BEHSE, 1984). Assim, estudos de condução nervosa normais têm sido relatados em pacientes com hanseníase com nervos clinicamente anormais. Os estudos da condução sensitiva demonstram um espectro variável de achados com a impressão geral de que os potenciais sensitivos estão comumente ausentes nos membros inferiores e com amplitudes reduzidas nos membros superiores. Quando os potenciais sensitivos estão presentes, as latências distais usualmente não estão significativamente prolongadas. Não é incomum em alguns pacientes um padrão de mononeuropatia múltipla nos achados da condução sensitiva (McLEOD et al., 1975; SABIN; SWIFT; JACOBSON, 1993).

Os primeiros estudos da condução motora foram de Divekar (1965), que encontrou o máximo alentecimento no segmento do cotovelo em dezesseis de 27 nervos ulnares e no terço distal do antebraço, proximal ao túnel do carpo, em seis de 27 nervos medianos. Somente um nervo mediano demonstrou alteração da latência distal.

Jopling e Morgan-Hughes (1965) relataram um caso da forma neural pura em paciente com hanseníase tuberculoide. O paciente apresentava quadro clínico de mononeuropatia sensitiva e motora do nervo ulnar direito, dolorosa, subaguda,

progressiva, com espessamento do nervo ulnar acima do epicôndilo medial e do nervo radial superficial no punho. O estudo da condução do nervo ulnar evidenciou ausência de resposta do potencial sensitivo; a condução motora revelou certo grau de dispersão de todas as respostas, VC das fibras mais rápidas foi de 41 m/s, ou seja, abaixo do limite inferior da normalidade. Foi realizada a captação nos músculos da mão com eletrodo de agulha coaxial combinada com a estimulação nervosa e demonstrou-se marcante redução da VC das fibras isoladas de unidades motoras, já que foi identificado o potencial de ação muscular individual dentro da resposta muscular de superfície dispersa. As latências distais e as VC de quatro potenciais de ação muscular individuais mostraram-se muito mais rápidas no braço (40 m/s) que no cotovelo (20 m/s) em duas unidades motoras e redução de forma difusa (entre onze e 25 m/s) em toda a extensão do nervo nas outras duas unidades. Desta forma, algumas fibras do nervo ulnar mostraram evidência de dano local no segmento do cotovelo e outras foram uniformemente afetadas em toda extensão do nervo.

Granger (1966) fez o relato do estudo da condução nervosa de um paciente com hanseníase forma tuberculoide e confirmou o envolvimento assimétrico de nervos periféricos, caracterizando uma mononeuropatia múltipla, clínica e neurofisiologicamente. Além disso, documentou a melhora neurofisiológica após o tratamento.

Rosemberg e Lovelace (1968) fizeram a primeira descrição de um paciente com a forma virchoviana da hanseníase, com sintomas e sinais clínicos de uma polineuropatia sensitiva simétrica, cujo estudo da condução nervosa evidenciou uma acentuada assimetria de acometimento dos nervos periféricos, caracterizando também uma mononeuropatia múltipla. Os nervos afetados mostravam um limiar alto de estimulação, VC lenta dos nervos motores em vários nervos e bloqueio de condução parcial em dois nervos. Sugeriram que uma desmielinização segmentar poderia também ocorrer na hanseníase, como havia sido descrito anteriormente na neuropatia diabética. Descreveram redução da amplitude e latência distal preservada dos potenciais sensitivos e redução das VC motora dos nervos ulnar, mediano, fibular e tibial posterior.

Hackett, Shipley e Livengood (1968) avaliaram o nervo ulnar com o intuito de estabelecer um método diagnóstico precoce e fidedigno para o seguimento da neuropatia. O achado de maior significado foi a lentificação da condução no

seguimento do cotovelo, em indivíduos sabidamente afetados, mas com exame neurológico normal. Interpretaram o achado como sendo um sinal precoce de lesão do nervo. Observaram que três pacientes com estudo normal apresentavam anormalidade clínica de predomínio sensitivo. Sugeriram que o estudo do potencial de ação sensitivo, em oposição ao potencial de ação muscular composto poderia fornecer dados mais pertinentes.

Antia, Padya e Dastur (1970) avaliaram membros superiores de 22 pacientes com neuropatia da hanseníase (três com a forma VV, doze com a forma DD e sete com a forma TT) e acharam que as anormalidades eletroneuromiográficas estavam relacionadas com a severidade do envolvimento dos nervos e não com o tipo de hanseníase. O nervo ulnar estava mais acometido que o mediano e, em ambos, as alterações eram mais comuns nos segmentos proximais.

O componente motor dos nervos mediano e ulnar também foi estudado por Verghese et al. (1970), com achados semelhantes ao do grupo anterior, mas os autores chamaram atenção para o fato de que alguns músculos paralisados respondiam a estímulos elétricos distais ao sítio de lesão, inferindo-se que além de redução da velocidade de condução e de degeneração axonal, também existia bloqueio de condução na neuropatia da hanseníase.

Antia et al. (1975) estudaram o nervo radial superficial em pacientes com a forma virchoviana sintomáticos, com alterações sensitivas no território do nervo radial superficial, e assintomáticos e constataram que em dois terços dos casos assintomáticos a VC estava no limite da normalidade ou um pouco reduzida, enquanto a amplitude e duração estavam dentro da normalidade. Nos casos sintomáticos, a condução estava reduzida, ausente ou no limite da normalidade. Sugeriram que a VC seria uma boa ferramenta para o diagnóstico precoce.

Sebille (1978) avaliou doze dpacientes com a forma tuberculoide e doze com a forma virchoviana e compararam com quinze indivíduos normais. Houve redução das VC dos potenciais sensitivos dos nervos radial, mediano e ulnar em pacientes com todas as formas e prolongamento da latência distal motora somente em pacientes com a forma tuberculoide. Concluiu que a avaliação da VC sensitiva do nervo radial era a variável mais útil e foi proposta como teste diagnóstico precoce para hanseníase.

Em outro estudo da condução nervosa sensitiva e mista de segmentos distais dos nervos radial, mediano e ulnar em pacientes com todas as formas da

hanseníase, realizado por Donde, Shah e Antia (1983), todos os nervos clinicamente envolvidos e aproximadamente 30% dos nervos clinicamente normais apresentavam redução da VC. A redução da VC foi mais significativa no ramo sensitivo do nervo radial e nervo sural que nos nervos mediano e ulnar.

Antia et al. (1975) sugeriram que, como as fibras de pequeno calibre mielinizadas e não mielinizadas estão envolvidas precocemente na hanseníase, a captação dos potenciais sensitivos com técnicas de promediação, permitindo a medida dos componentes tardios do potencial de ação sensitivo que corresponde a essas fibras pequenas e mais lentas, poderia ser uma técnica útil na hanseníase para diagnóstico precoce. A técnica de captação *near-nerve* aumenta a extensão do diâmetro das fibras avaliadas, permitindo a detecção dos componentes tardios, além do componente principal, aumentando a acurácia diagnóstica e contribuindo para o melhor entendimento do padrão de acometimento nas neuropatias periféricas. A origem do componente tardio detectado por essa técnica são as fibras com diâmetro aproximado de quatro a seis micrômetros. Marques et al. (2003) encontraram anormalidades do componente principal em pacientes com hanseníase sem evidência clínica de neuropatia, demonstrando a sensibilidade do método para a detecção precoce da neuropatia.

O estudo de Ndiaye-Niang et al. (1986) avaliou 37 pacientes (518 nervos), incluindo todas as formas da hanseníase. Os nervos sensitivos foram mais frequente e precocemente envolvidos. Os nervos dos membros inferiores mais acometidos que dos superiores. Os nervos mais acometidos foram: sural (54%), tibial posterior (50%), ulnar sensitivo (35%), mediano sensitivo (29%), ulnar motor (28%), poplíteo lateral (17%) e mediano motor (12%).

Tzourio, Said e Millan (1992), em estudo clínico, neurofisiológico e morfológico de sete pacientes com hanseníase forma virchoviana não tratada, com espessamento palpável do nervo radial superficial e com preservação da sensibilidade ao exame clínico. A VC do nervo radial superficial esteve reduzida em todos os pacientes e não diferiu significativamente entre os grupos de pacientes com hipertrofia do nervo e com déficit sensitivo. Ao contrário, a amplitude do potencial de ação sensitivo foi significativamente menor nos pacientes com déficit sensitivo, demonstrando que a perda axonal seria mais importante que a desmielinização na produção do déficit sensitivo.

Brown et al. (1996) encontraram, nos seus pacientes com hanseníase, respostas anormais ou não detectadas em 21/35 nervos ulnar sensitivo, 12/35 nervos ulnar motor, 9/35 nervos mediano sensitivo e 6/35 nervos mediano motor. Os achados neurofisiológicos mais importantes foram: redução das amplitudes da condução sensitiva, redução da amplitude e VC do nervo ulnar motor no segmento do cotovelo. Ramadan et al. (2001), em quarenta pacientes, encontraram que as variáveis da condução motora do nervo fibular comum foram anormais em 80% dos pacientes, do nervo mediano em 72.5% e do nervo ulnar em 70%. A condução sensitiva do nervo ulnar esteve alterada em 77.5% dos pacientes.

Jardim et al. (2003), em 38 pacientes com a forma neural pura da hanseníase, encontraram anormalidades neurofisiológicas com padrão axonal em 91% dos pacientes e 8% dos pacientes com padrão desmielinizante. Soysal et al. (2004) mostraram que a hanseníase produz uma neuropatia predominantemente axonal. Estudaram 58 membros superiores e cinquenta membros inferiores de 29 pacientes com hanseníase e observaram, na condução motora, ausência de respostas dos nervos fibulares em 42, do nervo tibial posterior em 37, do nervo ulnar em 36 e do nervo mediano em 28 membros. Nos pacientes com respostas detectadas, as amplitudes dos PAMC estavam reduzidas, latências distais estavam prolongadas e VC estavam mais lentas que nos indivíduos saudáveis. Como relatos prévios da literatura, também observaram que a VC do nervo ulnar motor no cotovelo estava mais lenta que no antebraço. Na condução sensitiva também observaram ausência de respostas dos nervos mediano e ulnar em dezenove e nove membros, respectivamente, e em quase todos os nervos sural e fibular superficial (somente um membro com potenciais detectáveis).

Ghiglione et al. (2004), em estudo de 46 pacientes com hanseníase, observaram anormalidades neurofisiológicas em 282 de 647 nervos (37.5%) e alterações sensitivas mais frequentes que motoras. Desses nervos com anormalidades neurofisiológicas, 123 estavam clinicamente assintomáticos (43.6%). Relataram bloqueio de condução em dezenove nervos. A primeira alteração eletrofisiológica sugerindo desmielinização segmentar foi detectada em 41 nervos de 21 pacientes (33.3%). Concluíram que seus achados suportam a hipótese de que a hanseníase induz uma neuropatia de caráter desmielinizante na primeira fase. McLeod et al. (1975) encontraram graus de redução da VC compatíveis com desmielinização segmentar e as anormalidades da condução nervosa foram

geralmente encontradas nos nervos clinicamente afetados, mais frequentemente nos nervos sural (92%), tibial posterior (85%) e ulnar (78%).

Em um estudo multicêntrico com 303 pacientes portadores da forma multibacilar da hanseníase, as amplitudes sensitivas e motoras da condução nervosa foram as mais frequentemente anormais. Os nervos sural e tibial posterior foram os mais reiteradamente alterados. No nervo ulnar sensitivo, a latência distal foi anormal em 25% dos pacientes e a amplitude em 40%. A VC motora do nervo ulnar acima do cotovelo foi anormal em 39% e a amplitude em 32%. Concluíram que os estudos da condução nervosa e o teste de sensibilidade ao calor parecem ser os testes mais promissores para a detecção precoce da neuropatia da hanseníase (VAN BRAKEL et al., 2005). Outro estudo da Índia (KHAMBATI et al., 2009), com 357 pacientes, mostrou alterações da condução sensitiva em 88.0% e da condução motora em 75.0%.

Andrade (2010), em estudo de 77 pacientes com neuropatia da hanseníase, referiram que o padrão eletroneuromiográfico mais prevalente em todas as formas clínicas da doença foi a neuropatia sensitivo-motora assimétrica com alentecimento focal da condução (61%), 19% apresentaram uma neuropatia sensitivo-motora axonal e assimétrica e 12% uma neuropatia sensitivo-motora assimétrica de predomínio sensitivo. No estudo de Faria e Silva (1990) foi observado alentecimento focal da condução motora no segmento do cotovelo em 55% dos nervos ulnares. Capadia et al. (2010) referiram que 40% dos nervos ulnares mostraram alentecimento no cotovelo e VC preservada no antebraço.

Capadia et al. (2010), em estudo de 365 pacientes com hanseníase, encontraram o nervo sural como o mais frequentemente alterado (72%). Na condução sensitiva, em 28% dos nervos não foram detectadas respostas, em 12% a amplitude estava reduzida e em 3% a VC estava alterada. Na condução motora, em apenas 4% dos nervos não foi obtida resposta, a amplitude e a VC estiveram reduzidas em 11% e 13% dos nervos, respectivamente. Detectaram alterações neurofisiológicas em todos os 21 pacientes com a forma neural pura, sendo que dezoito deles apresentaram anormalidades sensitivas e motoras.

McKnight et al. (2010), em pacientes com hanseníase do norte da Índia, também encontraram o nervo sural como o mais comum e precocemente alterado na condução sensitiva. Kar et al. (2013) referiram o comprometimento do nervo ulnar como o mais comum e precoce. Lima et al. (2016) referiram o nervo ulnar como o

mais acometido em 67 (40.3%) dos casos e o tipo de neuropatia mais prevalente foi a mononeuropatia múltipla sensitivo-motora em 62 (37.3%) dos casos.

O nervo ulnar foi o mais acometido no estudo de Cabalar et al. (2014). A amplitude do nervo ulnar sensitivo esteve mais reduzida que a do nervo mediano sensitivo. Relataram um caso de paralisia do nervo radial e um caso de paralisia do nervo fibular profundo. Espessamento neural em 44.1% dos casos. Somente em quatro pacientes a resposta do nervo sural foi obtida. A resposta motora esteve também ausente na maioria dos casos (46.8% dos nervos medianos; 58.4% dos nervos ulnares; 72.7% dos nervos tibiais posteriores e 70.1% dos nervos fibulares profundos). Mencionaram que seus pacientes apresentavam longo tempo de evolução da doença e muitas incapacidades.

Um estudo retrospectivo que incluiu 822 estudos da condução nervosa realizados antes, durante e após o tratamento, de 509 pacientes, com o objetivo de avaliar o padrão da neuropatia da hanseníase mostrou que durante os três períodos as alterações dos estudos da condução nervosa foram similares quanto à extensão, topografia, tipo e gravidade da lesão. A condução sensitiva foi mais frequentemente alterada (nervo sural, 92 - 96%) que a condução motora (nervo ulnar, 70 - 77%). A maioria dos potenciais dos nervos sensitivos acometidos não foi detectada, enquanto esse acometimento grave e extremo foi encontrado apenas em alguns nervos motores (JARDIM et al., 2015).

Na forma neural pura, o padrão mais comum observado por Jardim et al. (2004), em estudo de dezenove pacientes, foi a mononeuropatia múltipla (79%), menos comumente mononeuropatia isolada (10.5%) e polineuropatia distal (10.5%). Tomaselli et al. (2013) observaram na hanseníase neural pura o padrão de mononeuropatia múltipla com comprometimento precoce das fibras finas e acometimento mais frequente dos nervos ulnar e fibular superficial.

No estudo de setenta pacientes com a forma neural pura de Santos et al. (2017), os nervos mais acometidos na avaliação eletroneuromiográfica foram: nervo ulnar no segmento do cotovelo (34.4%; 56/163), nervo fibular comum na cabeça da fíbula (30.2%; 33/163), nervo ulnar sensitivo (12.8%; 20/163), fibular superficial (10.4%; 17/163) e nervo sural (6.1%; 10/163). Um padrão de mononeuropatia foi observado em 51.4% (36/70) e mononeuropatia múltipla em 48.6% (34/70). A maioria dos pacientes com a forma neural pura apresenta quadro clínico compatível com mononeuropatia múltipla e os estudos neurofisiológicos revelam disfunção sensitiva

e motora dos nervos afetados, usualmente com características desmielinizantes precocemente e alterações sugestivas de perda axonal nos estágios mais tardios (OOI; SRINIVASAN, 2004).

Pardal-Fernandez et al. (2016), na Espanha, relataram o caso de um paciente de quarenta anos de idade, imigrante, que havia tido o diagnóstico e tratamento para hanseníase há vinte anos. Procurou a assistência médica referindo parestesias e disestesias nas mãos e pernas sem a presença de lesões na pele. Foi observada uma mononeuropatia múltipla aguda com envolvimento principalmente do nervo ulnar. A doença foi classificada como forma neural pura paucibacilar/tuberculoide e após algumas semanas de tratamento houve a melhora clínica.

A predileção do bacilo por áreas mais frias do corpo faz com que o alentecimento focal das VC dos nervos seja mais encontrado em alguns sítios preferenciais. Assim como o nervo ulnar na região do cotovelo, o nervo mediano pode estar acometido principalmente na região imediatamente proximal ao túnel do carpo. O nervo fibular pode encontrar-se alentecido em especial na região da cabeça da fíbula e o nervo tibial na região do tornozelo. Esses locais mais acometidos nos estudos de condução nervosa também são os sítios preferenciais de espessamento neural secundário à presença do bacilo (SABIN; SWIFT; JACOBSON, 1993).

Segundo Ooi e Srinivasan (2004), os achados neurofisiológicos nos pacientes com hanseníase mostram características desmielinizantes mais precocemente, como redução das VC e aumento das latências distais, mas assim que a doença progride o dano axonal secundário comumente aparece.

No estudo de Robinson et al. (2015) de 75 pacientes com suspeita de neuropatia da hanseníase, aguda e subaguda, procurou-se caracterizar o comprometimento neurofisiológico individualizando-se os ramos plantar medial e plantar lateral. Observou-se que o mais envolvido foi o plantar lateral com 57,4%, seguido do plantar medial com 42,6%. O tipo de lesão nervosa mais frequente foi a de predomínio axonal, com 66%, seguida pela mielínica, com 28,7%. O envolvimento mais freqüente e desproporcional do ramo plantar lateral, além de evidenciar o caráter compressivo do comprometimento do tibial no túnel do tarso, remete a uma mononeuropatia múltipla compressiva nos membros inferiores. A alta

prevalência do comprometimento do nervo tibial foi considerada uma marca da doença, da mesma forma que a neuropatia ulnar.

Garbino, Heise e Marques (2016) concluem que a neuropatia da hanseníase é uma mononeuropatia múltipla com padrão de distribuição temperatura-dependente com suscetibilidade ao desenvolvimento de síndromes de compressão de nervos e que o padrão clássico é o de uma neuropatia múltipla sensitivo-motora assimétrica com desmielinização focal e comprometimento axonal distal.

Na tese de MARQUES (2017), o estudo da condução motora mostrou valores alterados em relação aos controles nas latências distais, amplitudes, velocidades de condução e latências mínimas da onda F em todos os nervos. Os segmentos em que as reduções das velocidades de condução apresentaram-se mais frequentes foram: punho-acima do punho para o nervo mediano, punho-acima do punho e cotovelo para o nervo ulnar, tornozelo-acima do tornozelo e cabeça da fíbula para o nervo peroneiro e tornozelo-acima do tornozelo para o nervo tibial. No estudo da condução sensitiva foi encontrado um comprometimento difuso e assimétrico, com destaque a assimetria entre os interdigitais I, II e III do nervo mediano, os alentecimentos focais da velocidade de condução no nervo ulnar no cotovelo e o comprometimento frequente do nervo plantar medial. Esses achados sugeriram que a neuropatia hansênica é uma neuropatia sensitivo-motora assimétrica com alentecimentos focais da velocidade de condução. Os alentecimentos documentados ocorreram nos sítios onde os bacilos preferencialmente se alojam e se multiplicam. Esse protocolo incluiu a neuropatia hansênica no rol restrito de neuropatias crônicas associadas a reduções focais da velocidade de condução com sítios preferenciais de envolvimento.

A avaliação neurofisiológica é mais sensível que o exame clínico para a detecção do acometimento neural na hanseníase e a presença de anormalidades é frequente, mesmo em nervos não espessados e assintomáticos (VAN BRAKEL et al., 2005; GARBINO, HEISE, MARQUES, 2016). Apesar do exame com agulha coaxial expandir as informações obtidas pelo estudo da condução nervosa, não há evidências de que esta técnica aumente a sensibilidade do exame na hanseníase (HUSAIN et al., 2007).

Na interpretação dos estudos da condução nervosa devemos estar atentos às situações em que a anormalidade do nervo está presente, mas a distinção entre a desmielinização e a perda axonal não pode ser feita devido à natureza do processo

fisiopatológico ou devido a problemas intrínsecos ao método. A classificação da neuropatia em relação ao caráter desmielinizante ou axonal constitui o maior desafio da avaliação neurofisiológica. A principal razão para a dificuldade em discriminar uma desmielinização primária da perda axonal primária é que o alentecimento da condução nervosa, além de ser devido ao acometimento da mielina ou das células de Schwann nas neuropatias desmielinizantes, pode também ser causado pela perda das fibras de grosso calibre de condução rápida. Semelhantemente, a redução da amplitude do potencial de ação muscular composto e do potencial de ação sensitivo pode ser decorrente tanto da degeneração axonal e da perda de fibras na neuropatia axonal primária, como também devido à dispersão temporal ou degeneração axonal secundária na neuropatia desmielinizante (FUGLSANG-FREDERIKSEN; PUGDAHL, 2011). De fato, ao contrário do que seria esperado, as amplitudes estão mais frequentemente reduzidas nas polineuropatias desmielinizantes que nas axonais (BUCHTHAL; BEHSE, 1977; HARDING; THOMAS, 1980a; TANKISI et al., 2007).

Segundo Buchthal e Rosenfalck (1971), a redução da amplitude pode resultar de perda de fibras, condução em fibras em processo de regeneração, bloqueio de condução e aumento da dispersão temporal associada à redução da VC. Para Buchthal, Rosenfalck e Behse (1984), são cinco as razões para haver redução da velocidade de condução máxima: perda de fibras de maior diâmetro, desmielinização segmentar e paranodal, regeneração após degeneração walleriana, crescimento anormal da bainha de mielina e constrição axonal. Os fatores biológicos determinantes da amplitude são o número, ou mais precisamente a densidade das fibras nervosas, o seu diâmetro e a velocidade de condução relativa entre as mesmas (BROWN, 1993), enquanto a latência distal e a velocidade de condução são determinadas basicamente pelo diâmetro das fibras e características da bainha de mielina (BARCHI, 1980).

Assim, a neuropatia da hanseníase e a HNPP fazem parte do diagnóstico diferencial das mononeuropatias múltiplas com alentecimento focal da velocidade de condução, preferencialmente nos sítios de compressão anatômica. Muitas vezes, o diagnóstico diferencial entre a forma neural pura da hanseníase e a de um paciente com HNPP sem história familiar positiva é muito difícil.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral foi comparar os dados clínicos e do estudo da condução nervosa, procurando características que permitissem distinguir a HNPP e a neuropatia da hanseníase.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar e comparar os tipos de neuropatia apresentados clinicamente pelos pacientes com HNPP e hanseníase;
- b) Caracterizar e comparar as alterações mais frequentemente encontradas nos estudos da condução nervosa dos pacientes com HNPP e hanseníase;
- c) Comparar os nervos mais acometidos, a topografia e o tipo de acometimento;
- d) Estabelecer quais variáveis do estudo da condução nervosa têm mais acurácia no diagnóstico diferencial entre HNPP e hanseníase.

3 MÉTODOS

3.1 PACIENTES

O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP - USP), obtendo sua aprovação, sendo dispensado o pedido de consentimento formal dos pacientes, por tratar-se de análise retrospectiva dos dados contidos em prontuário, sendo que muitos pacientes não estavam mais em acompanhamento regular no Hospital das Clínicas e não seriam de forma alguma identificados (Processo HCRP número 12466-2008).

Os 39 pacientes com a deleção 17p11.2 foram selecionados a partir do banco de dados do Laboratório de Biologia Molecular do Serviço de Neurogenética do Hospital das Clínicas da FMRP – USP. O estudo molecular foi realizado após consentimento informado do paciente e, em alguns casos, também dos familiares. A extração do DNA de linfócitos do sangue periférico foi realizada utilizando-se o sistema de extração da *Gentra Systems, Super Quik-gene DNA Isolation K*. A reação em cadeia pela polimerase (PCR) e depois o *primer* específico para HNPP (HNPP-VER) foram utilizados.

Os 78 pacientes com hanseníase, avaliados no Ambulatório de Doenças Neuromusculares e no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da FMRP, tiveram o diagnóstico confirmado pela avaliação clínica no Ambulatório de Dermatologia do HCFMRP e por um ou mais dos seguintes exames subsidiários: baciloscopia na linfa, Mitsuda, anti-PGL-1, biópsia de pele ou de nervo com achados característicos da doença. A classificação dos pacientes segundo a forma clínica da hanseníase foi realizada pelo setor de Dermatologia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

Os prontuários dos pacientes foram analisados e anotados os itens da história clínica, incluindo-se a idade de início do quadro clínico, idade no momento da avaliação inicial no HCFMRP (caso novo), sexo, tempo de evolução, primeira manifestação clínica (fraqueza muscular, dor, dormência caracterizada por hipoestesia e/ou hipoalgesia, parestesias caracterizadas por sensações cutâneas subjetivas espontâneas, ou seja, na ausência de estimulação), história familiar de

neuropatia periférica ou de contato com pacientes com hanseníase, evolução dos sintomas, nervos envolvidos clinicamente, padrão de acometimento ao exame neurológico (neuropatia intradérmica que afeta as terminações nervosas da derme ou padrão em “ilha”, mononeuropatia, quando apenas um nervo está alterado; mononeuropatia múltipla, quando dois ou mais nervos estão acometidos; neuropatia sensitiva; polineuropatia sensitiva e motora), alteração do trofismo, presença de pés *cavus* e/ou dedos em martelo e antecedentes pessoais. O tempo de evolução da doença, contado a partir do início dos sintomas até a data da avaliação inicial foi contabilizado em meses.

Segundo a classificação proposta pelo MINISTÉRIO DA SAÚDE (2010b), os pacientes foram avaliados quanto ao grau de incapacidade na consulta inicial no HCFMRP: grau zero: nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase; grau I: diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos, diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos e /ou pés; grau II: olhos com lagoftalmo e/ou ectrópio, triquíase, opacidade corneana central, acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a seis metros, lesões tróficas e/ou lesões traumáticas nas mãos ou pés, garras nas mãos, reabsorção, mão caída, pé caído, contratatura do tornozelo. São classificados como grau I ou II se houver pelo menos um dos sinais enumerados.

3.2 ESTUDOS NEUROFISIOLOGICOS

Os exames neurofisiológicos ou eletroneuromiografias (ENMG) dos pacientes foram realizados no Setor de Neurofisiologia Clínica do Hospital das Clínicas da FMRP - USP. Os pacientes com HNPP foram avaliados entre os anos de 1996 e 2010. Os pacientes com hanseníase no período entre 1989 e 2008. Por meio da análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes, os parâmetros dos estudos da condução nervosa (ECN) foram catalogados, incluindo latência distal (LD), amplitude, velocidade de condução (VC) nos segmentos estudados, latência mínima da onda F, existência ou não de dispersão temporal e/ou bloqueio de condução.

Os seguintes princípios foram utilizados para a interpretação dos estudos da condução sensitiva: segmentos de nervos com redução da VC maior que 30% foram considerados como apresentando desmielinização, independente da amplitude do potencial de ação sensitivo (PAS). Redução da amplitude do PAS (70% ou mais), na

presença de VC normal ou levemente reduzida foi interpretada como perda axonal (TANKISI et al., 2005).

No estudo da condução motora, considerou-se lesão desmielinizante a redução da VC menor que 75% do limite inferior da normalidade, aumento da latência distal e da latência mínima da onda F (30% ou mais do limite superior da normalidade), presença de bloqueio de condução ou dispersão temporal (BROMBERG, 2002). Neuropatia axonal foi definida como redução da amplitude do potencial de ação muscular composto (PAMC) com VC normal ou levemente reduzida e/ou latência distal levemente prolongada. Nessa situação, é necessário excluir a presença de miopatia ou distúrbios da transmissão neuromuscular. A interpretação dos estudos da condução nervosa motora foi analisada em conjunto com os dados do exame de agulha (TANKISI et al., 2005).

Bloqueio de condução foi definido como redução de 50% ou mais na amplitude do PAMC com estímulo proximal com aumento na duração menor que 30%, enquanto dispersão temporal foi definida como aumento na duração maior que 30% (OLNEY, 1999). Alentecimento focal nos sítios de compressão foi definido como redução da VC maior ou igual a 10 m/s em relação à VC dos segmentos adjacentes (CAMPBELL, 1999).

Os ECN dos pacientes foram realizados nos aparelhos MEB 4200K (Nihon-Kohden), Keypoint (Dantec) e MEB 7200 (Nihon-Kohden). As técnicas e configurações dos exames foram as padronizadas no Laboratório de Neurofisiologia Clínica do HCFMRP. O estímulo consistiu de pulsos retangulares com duração de 0.2-0.5 ms de acordo com o grau de excitabilidade do nervo avaliado. A intensidade do estímulo foi ajustada de modo a se conseguir resposta supramáxima. Os filtros de frequência utilizados foram de 10 a 4.000 Hz para a condução sensitiva e de 2 a 10.000 Hz para a condução motora.

Nervos sensitivos

Os nervos sensitivos estudados foram os nervos medianos, ulnares, radiais superficiais, surais e fibulares superficiais, bilateralmente, na maioria dos casos. Para a condução sensitiva foram utilizados como estimuladores eletrodos de anel para os nervos medianos e ulnares, e de garfo para os nervos radiais, surais e fibulares superficiais. O catodo foi sempre posicionado mais proximal ao eletrodo de

registro ativo que o anodo. A captação do PAS foi feita com eletrodos de agulha subdérmicos, com o eletrodo ativo posicionado próximo do nervo e o de referência a uma distância de três centímetros. Os eletrodos para os nervos medianos e ulnares tiveram montagem unipolar, sendo bipolar nos demais. As respostas sensitivas obtidas foram promediadas para se obter um sinal mais nítido, principalmente quanto ao ponto de início do potencial. As amplitudes dos PAS foram medidas do pico da deflexão positiva inicial, ou da saída da linha de base, até o pico da deflexão negativa. As latências dos PAS foram obtidas do artefato de estímulo ao primeiro pico de deflexão positiva ou ao início da deflexão negativa.

As distâncias dos segmentos dos nervos sensitivos avaliados não foram fixas, ou seja, não foram as mesmas em todos os pacientes para um mesmo segmento de nervo. Como não utilizamos a distância fixa, não pode ser definido um valor preciso de normalidade para a latência distal. Dessa forma, para a análise dos nervos sensitivos excluímos a latência distal e somente foram consideradas a velocidade de condução, amplitude e morfologia.

Nervos motores

Os nervos motores estudados foram os nervos medianos, ulnares, fibulares profundos e tibiais posteriores, bilateralmente, na maioria das vezes. Em poucos pacientes houve a avaliação do nervo radial. O registro do PAMC foi obtido com eletrodos de disco metálico, sendo que o eletrodo ativo foi colocado sobre o ponto motor do músculo estudado e o de referência na superfície óssea mais próxima, cerca de três centímetros distalmente ao eletrodo ativo. As amplitudes dos PAMC foram medidas da linha de base até o pico negativo. As ondas F foram obtidas distalmente, com estímulo supramáximo, e o catodo proximal ao anodo, com obtenção de oito a dezesseis ondas, tendo sido considerada a onda F de menor latência.

Valores normativos

Tendo como referência os valores normativos descritos nas tabelas 1 e 2, os nervos foram avaliados quanto às alterações da condução nervosa, incluindo detecção ou não do potencial, aumento da latência distal, redução da amplitude,

redução da velocidade de condução, presença de dispersão temporal (Dt), presença de bloqueio de condução (BC), prolongamento da latência mínima da onda F.

Tabela 1 – Nervos sensitivos avaliados, respectivos pontos de registro e estimulação, valores de normalidade quanto à amplitude e velocidade de condução

Nervo	Parâmetros	Técnica e valores de normalidade
Mediano	Registro	Punho
	Estimulação	Dedo II
	Amplitude	≥ 9 µV
	V. condução	≥ 50 m/s
Ulnar	Registro	Punho
	Estimulação	Dedo V
	Amplitude	≥ 9 µV
	V. condução	≥ 50 m/s
Radial superficial	Registro	Tabaqueira anatômica
	Estimulação	Terço distal do antebraço
	Amplitude	≥ 15 µV
	V. condução	≥ 50 m/s
Sural	Registro	Posterior ao maléolo lateral
	Estimulação	Panturrilha
	Amplitude	≥ 5,6 µV
	V. condução	≥ 40 m/s
Fibular superficial	Registro	Tornozelo
	Estimulação	Face anterior da perna
	Amplitude	≥ 5,0 µV
	V. condução	≥ 40 m/s

Tabela 2 – Nervos motores avaliados e respectivos pontos de registro e estimulação, valores de normalidade quanto à amplitude, velocidade de condução, latência distal e onda F

Nervo	Parâmetros	Técnica e valores de normalidade
Mediano	Registro	Eletrodo ativo: músculo <i>abductor pollicis brevis</i> Eletrodo referencial: base do primeiro metacarpo
	Estimulação	Punho, fossa cubital e axila
	Amplitude	≥ 3,8 mV
	V. condução	≥ 50 m/s
	Latência distal	≤ 4,0 ms
	Onda F	≤ 32 ms
Ulnar	Registro	Eletrodo ativo: músculo <i>abductor digiti minimi</i> Eletrodo referencial: base do quinto metacarpo
	Estimulação	Punho, abaixo e acima do epicôndilo medial, axila
	Amplitude	≥ 3,8 mV
	V. condução	≥ 50 m/s
	Latência distal	≤ 3,1 ms
	Onda F	≤ 33 ms
Fibular comum	Registro	Eletrodo ativo: músculo <i>extensor digitorum brevis</i> Eletrodo referencial: base do quinto pododáctilo
	Estimulação	Tornozelo, abaixo e acima da cabeça da fíbula
	Amplitude	≥ 2,8 mV
	V. condução	≥ 40 m/s
	Latência distal	≤ 5,0 ms
	Onda F	≥ 56 ms
Tibial	Registro	Eletrodo ativo: músculo <i>abductor hallucis</i> Eletrodo referencial: cabeça do primeiro metatarso
	Estimulação	Tornozelo e fossa poplítea
	Amplitude	≥ 3,6 mV
	V. condução	≥ 40 m/s
	Latência distal	≤ 5,5 ms
	Onda F	≤ 58 ms

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa SPSS Statistics, versão 17.0 (SPSS Inc.). Para avaliar o percentual de anormalidade com as variáveis categorizadas (seus valores classificados como alterados ou não em relação aos limites da normalidade, incluindo os não detectados ou inexcitáveis como anormais), utilizamos o teste do X^2 e o teste de Fisher.

Na avaliação e comparação das médias das variáveis da condução nervosa, inicialmente testamos as distribuições de cada variável em cada grupo com o teste de normalidade de Shapiro-Wilks. Quando não rejeitada a hipótese de normalidade utilizamos o método da ANOVA e, se necessário, o teste *post hoc* de Bonferroni ou o teste *t* para amostras independentes. Quando rejeitada a hipótese de normalidade utilizamos o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, e se necessário o teste *post hoc* de Dunn ou o teste de Mann-Whitney para amostras independentes.

Na maioria dos estudos da condução nervosa, um indivíduo contribui com dois nervos (direito e esquerdo) para a avaliação. Como os valores da direita e da esquerda de um mesmo paciente são geralmente altamente correlacionados, então os métodos de análise que consideram esses valores como variáveis aleatórias independentes não são válidos. Deve-se ter em consideração a correlação intraclasse entre os nervos da mesma pessoa, evitando-se um falso nível de significância com o falso aumento do número da amostra (ROSNER, 1982). Então, na análise estatística do presente estudo, quando avaliados bilateralmente, procedeu-se com os valores da direita e esquerda separados.

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) ou curva das características operatórias do receptor é uma ferramenta destinada a descrever quantitativamente o desempenho de um teste diagnóstico (MARTINEZ; LOUZADANETO; PEREIRA, 2003). As variáveis que mostraram diferença significativa entre HNPP e hanseníase foram analisadas graficamente por meio da curva ROC. Foi evidenciada a área sob a curva, o ponto de corte (*cut-off*), a sensibilidade (S_E) e especificidade (S_S) e o cálculo dos valores preditivos.

Por definição, sensibilidade é a probabilidade de um teste dar positivo na presença da doença, isto é, avalia a capacidade do teste detectar a doença quando ela está presente. Especificidade é a probabilidade de um teste dar negativo na ausência da doença, isto é, avalia a capacidade do teste afastar a doença quando ela está ausente. O valor preditivo positivo (VPP) é a proporção de verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com teste positivo. Expressa a probabilidade de um paciente com o teste positivo ter a doença. O valor preditivo negativo (VPN) é a proporção de verdadeiros negativos entre todos os indivíduos com teste negativo. Expressa a probabilidade de um paciente com o teste negativo não ter a doença. No presente estudo, conforme padronização na realização dos cálculos dos valores preditivos de acordo com a relação significativa entre HNPP e hanseníase, o VPP é a

probabilidade de que um valor maior que o ponto ótimo seja a doença com maior valor e o VPN é a probabilidade de que um valor menor que o ponto ótimo seja a doença com o menor valor.

A área sob a curva ROC representa a probabilidade de um par aleatório ser corretamente classificado. Contudo, a probabilidade de uma correta classificação apenas transmite o potencial intrínseco para a discriminação com sensibilidade e especificidade de pesos iguais (HANLEY; McNEIL, 1982). A área sob a curva representa uma medida combinada de sensibilidade e especificidade. Um ponto de corte ideal para um teste é escolhido quando a sensibilidade e a especificidade estão as mais elevadas possíveis. Ela pode ter qualquer valor entre 0 (zero) e 1 (um) e quanto mais perto de 1 melhor a capacidade diagnóstica do teste. Um teste com área sob a curva de 1 é aquele com acurácia perfeita. Um limite inferior prático para essa área é 0.5. A área sob a curva ROC é frequentemente apresentada com seu intervalo de confiança 95% (I.C.95%). O intervalo de confiança (IC) apresenta o intervalo de valores nos quais o verdadeiro valor da área está e seu grau de confiança. Se o limite inferior do IC da área sob a curva ROC é maior que 0.5, então o teste é estatisticamente significativo, sendo melhor que a decisão diagnóstica baseada no puro acaso (PARK; GOO; JO, 2004).

Os valores da área sob a curva ROC podem ser definidos como: <0.5, não discrimina; entre 0.7 e 0.8, discriminação aceitável; entre 0.8 e 0.9, ótima discriminação; >0.9, excelente discriminação (BAKKERS et al., 2015). Outra forma de interpretar a área sob a curva é: maiores que 0.9, teste com grande acurácia; entre 0.7 e 0.9, indica moderada acurácia; de 0.5 a 0.7, indica baixa acurácia e 0.5 seria o resultado ao acaso (AKOBENG, 2007; MARK; WONG, 2017).

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA POPULACIONAL

Em relação aos pacientes com HNPP, a história clínica foi avaliada em 39 pacientes e os dados do exame eletroneuromiográfico em 33 pacientes, pois seis pacientes não realizaram o exame neurofisiológico no Hospital das Clínicas da FMRP - USP. Dos 39 pacientes, somente dois eram da mesma família, no caso, mãe e filha. Em relação aos pacientes com hanseníase, a história clínica e os dados do exame eletroneuromiográfico foram avaliados em 78 pacientes.

4.1.1 Idade

Os pacientes com HNPP tinham em média 23.7 anos de idade no início do quadro clínico, com mediana de vinte anos. Valor mínimo e máximo de, respectivamente, cinco e 76 anos de idade. A idade média dos pacientes com HNPP na avaliação inicial foi de 31.8 anos, idade mínima de seis anos e máxima de 77 anos.

Os pacientes com hanseníase tinham em média 44.1 anos de idade no início do quadro clínico, com mediana de 44 anos. O valor mínimo foi de quinze anos e o máximo de 76 anos. Na avaliação inicial mostraram média de 48.4 anos, valor mínimo de dezenove anos e máximo de 78 anos. Houve diferença significativa na idade de início ($t=7.5$, $p<0,001$) e na idade da avaliação ($t=5.12$, $p<0.001$) pelo teste t para amostras independentes. Nos nossos pacientes, a HNPP teve início mais precoce, sendo mais comum na infância e adolescência que a hanseníase.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes segundo a idade em anos

Idade	HNPP		Hanseníase	
	Início*	Avaliação*	Início*	Avaliação*
Média	23.7	31.8	44.1	48.4
Mediana	20.0	25.0	44.0	47.0
Desvio Padrão	13.9	18.0	13.8	13.1
Mínimo	5.0	6.0	15.0	19.0
Máximo	76.0	77.0	76.0	78.0

* diferença significativa entre HNPP e hanseníase

4.1.2 Sexo

O grupo de pacientes com HNPP foi constituído por dezoito mulheres e 21 homens e o grupo de pacientes com hanseníase por 22 mulheres e 56 homens. Nos dois grupos houve predomínio do sexo masculino, mas a proporção de homens foi significativamente superior na hanseníase (75.6%>53.8%, $p=0.02$, teste para comparação entre proporções).

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes segundo o sexo

	HNPP		Hanseníase	
	n	%	n	%
Feminino	18	46.1	22	28.2
Masculino	21	53.8	56	71.8
Total	39	100	78	100

n = número de indivíduos

4.1.3 História clínica e exame neurológico dos pacientes com HNPP e hanseníase

Os pacientes com HNPP tiveram como manifestação clínica inicial mais comum a fraqueza muscular indolor de instalação aguda ou de instalação mais lenta (24 dos 39 pacientes avaliados, 61.5%). Seis pacientes (15.4%) apresentaram dor, cinco pacientes (12.8%) referiram dormência (hipoestesia e/ou hipoalgesia, caracterizando déficit sensitivo) e quatro pacientes (10.3%) referiram parestesias (sensações cutâneas subjetivas espontâneas) como sintoma inicial. Os pacientes com hanseníase apresentaram como manifestação clínica inicial mais comum a dormência (43 dos 78 pacientes, 55.1%). Dezoito pacientes (23.1%) apresentaram parestesias, quatorze pacientes (17.9%) referiram dor e três pacientes (3.8%) referiram fraqueza muscular como sintoma inicial. Fraqueza muscular foi significativamente superior na HNPP ($p<0.001$) e déficit sensitivo foi significativamente superior na hanseníase ($p<0.001$). Os sintomas dor e parestesias não mostraram diferença significativa entre as duas doenças ($p=0.72$ e $p=0.13$, respectivamente), pelo teste para comparação de proporções. Como manifestação inicial, o comprometimento motor foi predominante na HNPP e o déficit sensitivo foi mais frequente na hanseníase.

Pelo menos um episódio de paralisia aguda de nervo específico foi referido por dezoito pacientes com HNPP (46.1%). Foram relatados 28 episódios de paralisia, sendo dezoito do nervo fibular, seis do radial, dois do ulnar, um do nervo ciático e um do nervo axilar. Fator precipitante para tais eventos foram identificados em doze pacientes. Na hanseníase não houve referência à paralisia aguda de nervos. A variável paralisia aguda de nervo foi significativamente diferente nas duas doenças ($p < 0.001$).

Dos 24 pacientes com HNPP que referiram como primeiro sintoma fraqueza muscular, cinco iniciaram os sintomas na infância (entre cinco e dez anos), seis na adolescência (entre doze e dezesseis anos) e treze na vida adulta (entre dezoito e 77 anos). Todos com início na infância referiram algum episódio de paralisia aguda de nervo, três deles tinham história familiar positiva e os dois com história familiar negativa fizeram avaliação na Dermatologia com baciloscopia e anti-PGL-1 negativos, um com diagnóstico aos quinze anos e o outro aos 45 anos. Dos seis pacientes, cujo início se deu na adolescência, dois não tinham história familiar positiva, mas referiam episódio prévio de paralisia aguda de nervo e apresentaram evolução dos sintomas até o diagnóstico de um ano e cinco anos, ao exame neurológico mostravam padrão de mononeuropatia e mononeuropatia múltipla, respectivamente. Dos quatro pacientes com história familiar positiva, um apresentava padrão de plexopatia braquial ao exame neurológico, com atrofia da cintura escapular e presença de pés *cavus* e dedos em martelo; outro tinha, ao exame neurológico, padrão de polineuropatia sensitivo-motora, atrofia do terço distal das pernas e da musculatura intrínseca das mãos, hipopalestesia distal e referia episódios de paralisia aguda de nervos em tempos diferentes, informava que uma prima e um tio tiveram diagnóstico de CMT; os outros dois pacientes apresentavam padrão de mononeuropatia múltipla ao exame neurológico e referiam, previamente, episódios de paralisia aguda, tendo recebido o diagnóstico de HNPP aos 26 e 32 anos de idade, respectivamente. Dos treze pacientes cujo início se deu com fraqueza muscular na vida adulta, oito tinham história familiar positiva (ao exame neurológico, cinco mostraram padrão de mononeuropatia múltipla, dois mononeuropatia e um polineuropatia sensitiva), cinco tinham história familiar negativa (dois com mononeuropatia única e três com mononeuropatia múltipla). A fraqueza muscular distal foi mais frequente, mas alguns pacientes referiram fraqueza proximal nos membros superiores ou inferiores, uni ou bilateralmente.

Os três pacientes com hanseníase que iniciaram com fraqueza muscular eram adultos de 34 a 53 anos no início do quadro clínico e padrão de mononeuropatia múltipla ao exame neurológico. Um deles referia fraqueza da mão direita e em doze meses evoluiu com dormência nas mãos, parestesias e disestesia nos pés, havia sido tratado para hanseníase 10 anos antes da avaliação no HCFMRP, mostrava espessamento dos nervos ulnares, garra ulnar à direita, atrofia da musculatura intrínseca das mãos. O teste Mitsuda foi positivo e a biópsia de nervo mostrou uma neuropatia axonal crônica. Foi classificado como forma DT. Outro paciente referiu fraqueza do membro superior esquerdo e evoluiu em dezoito meses com parestesia, dor e fraqueza muscular progressiva, apresentava garra ulnar e áreas de anestesia no território do nervo ulnar e região plantar dos pés, déficit de sensibilidade intradérmico nos cotovelos e joelhos, a biópsia mostrou uma neuropatia mista de predomínio axonal, sem bacilos, foi classificado como forma neural pura. E o terceiro paciente referia fraqueza muscular da mão esquerda, evoluiu em meses com dor e dormência também da mão direita e dos pés, apresentava máculas hipocrômicas, a biópsia de pele mostrou uma dermatite crônica granulomatosa sem bacilos e a biópsia de nervo mostrou uma neuropatia inflamatória com pequeno afluxo de células linfomononucleares ao redor do epineuro com raríssimos bacilos, foi classificado como forma DT.

Dos seis pacientes com HNPP (6/39, 15.3%) que referiram dor como primeiro sintoma, a mais nova foi uma paciente avaliada aos 16 anos de idade que a partir dos doze anos apresentava dor nos membros inferiores quando ficava na mesma posição por tempo prolongado. Evoluiu com fraqueza da mão direita com dificuldade para segurar objetos pesados e dificuldade para correr. Relatava episódio agudo de dor no membro superior direito e fraqueza para abdução do braço dois anos antes da avaliação diagnóstica sugerindo comprometimento parcial do plexo braquial direito previamente. A mãe referia quadro semelhante, no entanto seu estudo da condução nervosa foi normal. Ao exame neurológico, a paciente mostrava déficit de força muscular da mão direita e da abdução do braço direito. Três pacientes adultos apresentavam padrão de polineuropatia sensitivo-motora ao exame neurológico e referiam como sintoma inicial dores nos membros inferiores com piora lenta e progressiva: um deles referiu que a dor dependia da posição e também aparecia após jogar futebol, tinha história familiar positiva; outra paciente referiu que a dor se associava, algumas vezes, à fraqueza dos membros inferiores

(“se não senta, cai”), evoluiu em três anos para dor contínua nas pernas com piora quando ficava em pé e melhora durante o sono, história familiar negativa, a biópsia do nervo sural mostrou neuropatia axonal moderada e algumas fibras com bainha de mielina espessada sugerindo tomáculas; o terceiro paciente, aos trinta anos iniciou com dores em queimação nos membros inferiores, de forma progressiva, e cerca de dois anos após surgiram disestesias nas mãos, tinha espessamento do nervo ulnar esquerdo, história familiar negativa, biópsia do ramo cutâneo dorsal do nervo ulnar esquerdo mostrou neuropatia desmielinizante com hipertrofia e hiperplasia do perineuro, fez avaliação na Dermatologia devido à suspeita de hanseníase forma neural pura, com baciloscopia negativa e Mitsuda fracamente positivo, usava carbamazepina e amitriptilina para tratamento da dor neuropática.

Os outros dois casos que referiram dor como primeiro sintoma eram adultos que apresentavam padrão de mononeuropatia múltipla ao exame neurológico e história familiar negativa. Um deles iniciou com dor no cotovelo que piorava com esforço e, depois de aproximadamente dois anos, dor e parestesias nas mãos, mais a direita e dificuldade para pegar objetos, com evolução progressiva. Apresentava espessamento dos nervos medianos no segmento do túnel do carpo e dos nervos ulnares no túnel do cubital. O outro paciente iniciou com dor no membro inferior E, evoluiu com piora lenta e progressiva, também acometendo os outros membros, por aproximadamente dez anos até a avaliação diagnóstica.

Três pacientes com HNPP apresentaram como primeira manifestação clínica fraqueza muscular súbita ou de instalação mais lenta, mas referiram dor em algum momento da evolução. Um deles apresentou dor no pé esquerdo associada à neuropatia do nervo fibular profundo; outro paciente referiu dor nos membros superiores exacerbada com exercício e ao exame neurológico mostrou padrão de mononeuropatia múltipla com envolvimento dos nervos radial, mediano e ulnar; e a outra paciente referia episódios de fraqueza muscular nos membros inferiores após dor intensa. Ao todo, nove pacientes (23.0%) com HNPP referiram dor.

Os quatorze pacientes com hanseníase (14/78, 17.9%) que iniciaram com dor apresentavam ao exame neurológico padrão de mononeuropatia múltipla (12 pacientes) ou polineuropatia sensitivo-motora (dois pacientes forma clínica VV). Desses pacientes, oito tinham déficit de sensibilidade com padrão intradérmico. Durante a evolução da doença, ainda antes do diagnóstico, outros 34 pacientes tiveram dor. Ao todo 48 pacientes (61.5%) referiram dor na hanseníase. Na maioria

das vezes dor distal nos membros superiores e/ou inferiores, uni ou bilateralmente, em “queimação” ou “agulhadas”. Menos comumente, dor mais proximal, como no quadríceps, ou generalizada. Quatro pacientes referiram artralgia. Um paciente referiu que iniciou com parestesias no pé esquerdo após jogo de futebol, evoluiu com dor no pé e parestesia e dor no braço esquerdo e joelhos.

Os cinco pacientes com HNPP que relataram dormência como primeira manifestação clínica tinham entre quatorze e 45 anos no início da doença. Apresentavam ao exame neurológico padrão de mononeuropatia múltipla (quatro pacientes) e mononeuropatia (um paciente). Referiram sintomas nas mãos ou pernas, uni ou bilateralmente. Dois tinham história familiar positiva, um referiu episódio de paralisia de nervo na adolescência, um evoluiu com dor mais vespertina sem fator precipitante. Mais doze pacientes referiram dormência durante a evolução da doença, de forma focal em território de nervo periférico ou de forma generalizada distalmente nos quatro membros, que foi caracterizada ao exame neurológico como déficit de sensibilidade tátil-dolorosa. Ao todo, dezessete pacientes (43.6%) com HNPP referiram dormência em algum momento da evolução. Os quatro pacientes que iniciaram o quadro clínico com parestesias tinham de treze a 32 anos no início do quadro, apresentavam ao exame neurológico padrão de mononeuropatia múltipla e um deles tinha história familiar positiva.

Os 43 pacientes com hanseníase que iniciaram com dormência apresentavam, ao exame neurológico, padrão de mononeuropatia múltipla (37 pacientes: cinco TT, dez DT, dois DD, cinco DV, sete VV, sete NP, um Sequela), mononeuropatia (3 pacientes: um DT, um DD, um NP) e polineuropatia sensitivo-motora (três pacientes: um DV, um DD, um DT). Déficit sensitivo de distribuição intradérmica foi observado em 26 desses pacientes. Outros dezesseis pacientes referiram dormência durante a evolução da doença, ainda antes do diagnóstico. Ao todo, 59 pacientes (75.6%) referiram déficit de sensibilidade tátil-dolorosa, com sintomas de forma focal, em território de nervo periférico das mãos e/ou pés, antebraço, perna, ou com padrão intradérmico e alguns de forma generalizada distalmente nos quatro membros. Nove pacientes (11.5%) referiam áreas de anestesia.

Os dezoito pacientes que iniciaram com parestesias também apresentavam mais frequentemente o padrão de mononeuropatia múltipla (dezesseis pacientes),

polineuropatia sensitivo-motora em dois pacientes. Déficit sensitivo intradérmico em doze desses pacientes.

Os pacientes com HNPP apresentaram, em média, 98.2 meses (oito anos) até a avaliação diagnóstica, desvio padrão de 137 meses, mediana de 48 meses, valor mínimo de um mês e valor máximo de 660 meses (55 anos). Na hanseníase, o tempo de evolução da doença, em média, foi de 34.8 meses com desvio padrão de 39.6 meses, mediana de 24 meses, mínimo de dois meses e máximo de 184 meses (em torno de quinze anos). O grupo HNPP mostrou tempo de evolução significativamente superior (teste não-paramétrico de Mann-Whitney: $p < 0,001$).

Na hanseníase, o paciente com menor tempo de evolução apresentava a forma DT e já havia sido submetido ao tratamento medicamentoso para hanseníase há sete anos. Foi avaliado aos 32 anos e referia dormência no abdome inferior à direita, depois periumbilical, evoluiu com fraqueza nas mãos. O paciente com tempo de evolução mais longo apresentava a forma neural pura e foi avaliado aos 31 anos. Iniciou quadro clínico aos quinze anos com dormência da mão esquerda. Ao exame neurológico apresentava mononeuropatia múltipla, sem déficit de sensibilidade intradérmico e tinha espessamento do nervo ulnar. A baciloscopia e o anti-PGL-1 foram negativos. A biópsia do nervo cutâneo dorsal do nervo ulnar evidenciou fibrose, inflamação leve e fragmentos de bacilos. Na HNPP, o paciente com menor tempo de evolução tinha dezoito anos e apresentava neuropatia aguda do nervo fibular comum. O paciente com maior tempo de evolução tinha 75 anos na avaliação inicial, referia fraqueza muscular do membro inferior esquerdo que se manteve estável ao longo dos anos, mostrava padrão de mononeuropatia múltipla ao exame neurológico e diagnóstico após confirmação da HNPP na filha.

Todos os pacientes com hanseníase referiram evolução estável ou progressiva até o diagnóstico. Na HNPP, a evolução clínica mais comum foi intermitente, compreendendo uma sucessão de episódios agudos com melhora parcial ou total (29 pacientes, 74.4%). Esses pacientes apresentavam mononeuropatia recorrente, geralmente de nervos diferentes. Evolução progressiva, sem flutuações evidentes, foi observada em dez pacientes (25.6%): seis tinham história familiar positiva; cinco iniciaram quadro clínico com dor, três com fraqueza muscular, um com parestesias e um paciente com dormência; apresentavam ao exame neurológico padrão de mononeuropatia múltipla (seis pacientes),

polineuropatia sensitivo-motora (três pacientes que iniciaram quadro clínico com dor) e polineuropatia puramente sensitiva (um paciente).

Dos seis pacientes que apresentavam mononeuropatia múltipla de evolução crônica ou estável, dois iniciaram quadro clínico com dor e não tinham história familiar positiva. Um paciente iniciou com parestesias no membro superior direito e depois também no esquerdo, evolução de muitos anos, e tinha história familiar positiva para HNPP. Outro paciente de 45 anos iniciou com dormência nas mãos e pernas por aproximadamente quatorze anos, mononeuropatia múltipla ao exame neurológico, tinha espessamento dos nervos ulnares, fez tratamento para forma neural pura da hanseníase, depois teve episódio de paralisia aguda do nervo fibular profundo direito com melhora parcial. Adicionalmente, dois pacientes iniciaram com fraqueza muscular de instalação subaguda: um deles com comprometimento do nervo fibular profundo esquerdo clinicamente, de evolução longa (55 anos), cujo exame físico mostrava atrofia da perna esquerda e também da musculatura intrínseca das mãos bilateralmente, espessamento dos nervos fibulares, história familiar positiva com uma filha com diagnóstico de HNPP; o segundo paciente, de vinte anos, tinha história de dois anos de fraqueza das mãos e membros inferiores e ao exame clínico apresentava espessamento dos nervos ulnares, não tinha história familiar, a pesquisa para hanseníase (baciloscopia e anti-PGL-1) foi negativa e a biópsia de nervo sural evidenciou as tomáculas.

Na hanseníase, foi observado déficit intradérmico em 48 pacientes (61.5%), mais frequente no cotovelo (28 pacientes), seguido pelo joelho (doze pacientes) e região lombossacra (oito pacientes), e menos comumente nas orelhas (quatro pacientes), região posterior do braço (quatro pacientes), coxa (quatro pacientes), abdome (três pacientes), nádega (dois pacientes) e tórax anterior (um paciente). Na HNPP não foi observado déficit sensitivo com essas características (diferença significativa, $p < 0.001$).

Espessamento neural de pelo menos um nervo foi observado em 29 pacientes (37.2%) na hanseníase, mais frequente do nervo ulnar (dezoito pacientes) e menos comumente dos nervos fibular comum (nove pacientes), tibial posterior e radial (um paciente cada) e em cinco pacientes (12.8%) na HNPP, que referiam evolução progressiva dos sintomas e mostravam espessamento como do nervo mediano no túnel do carpo, nervo ulnar no túnel do cubital e/ou do nervo fibular na cabeça da fíbula (diferença significativa $37.2\% > 12.8\%$, $p = 0.001$).

Tabela 5 - Achados clínicos dos pacientes com HNPP e hanseníase

	HNPP	Hanseníase	
	N (%)	N (%)	
Sintoma inicial:			
Fraqueza muscular*	24 (61.5%)	3 (3.8%)	p<0,001
Dor	6 (15.4%)	14 (17.9%)	p=0,72
Dormência*	5 (12.8%)	43 (55.1%)	p<0,001
Parestesias	4 (10.3%)	18 (23.1%)	p=0,13
Paralisia aguda de nervo*	18 (46.1%)	0 (0.0%)	p<0,001
Espessamento neural*	5 (12.8%)	29 (37.2%)	p=0,001
Déficit sensitivo intradérmico*	0 (0.0%)	48 (61.5%)	p<0,001
Número total de pacientes	39 (100%)	78 (100%)	

N: número de pacientes.

*Diferença significativa entre HNPP e hanseníase pelo teste para comparação de proporções

Na hanseníase, quanto à presença de estado reacional no momento da avaliação clínica ou do exame eletroneuromiográfico, 54 pacientes (69.2%) não estavam em reação, dezesseis (20.5%) apresentavam reação tipo I e oito pacientes (10.3%) reação tipo II. Dos quatorze pacientes com a forma neural pura, dois (14.3%) apresentaram reação tipo I.

A história familiar foi positiva para parente próximo com diagnóstico de hanseníase em seis pacientes (7.7%). Quanto ao grau de incapacidade na avaliação inicial, 35 pacientes (44.9%) apresentavam grau I e 43 pacientes (55.1%) grau II. Alteração do trofismo muscular, de forma distal nos membros superiores e/ou inferiores, assimétrica, foi observada em 26 pacientes (33.3%). A presença de garra ulnar unilateral ou bilateral foi observada em 18 pacientes (23%), em oito dos 38 pacientes multibacilares (21.0%), em quatro dos 24 pacientes paucibacilares (16.7%) e cinco dos quatorze pacientes com a forma neural pura (35.7%). Mal perfurante plantar foi diagnosticado em sete pacientes (9%).

Na HNPP, foi observada atrofia da musculatura distal dos membros superiores e/ou inferiores em oito pacientes (20.5% do total) e trofismo preservado em 31 pacientes (79.5%). A atrofia muscular de distribuição difusa, em região distal dos quatro membros, foi observada em dois pacientes com quadro de polineuropatia sensitivo-motora ao exame neurológico. Nos outros pacientes, a atrofia muscular apresentou uma distribuição de nervo caracterizada por acometimento unilateral da região tenar e hipotenar, ou exclusivamente da região tenar, ou dos músculos

inervados pelo nervo fibular profundo, ou distal mais intensa dos músculos extensores curtos dos dedos.

A presença de dedos em martelo e pés *cavus* foi observada em cinco pacientes (12.8%) e esteve ausente em 34 pacientes (87.2%). A história familiar foi positiva para presença de quadro clínico semelhante ou parente próximo com diagnóstico de HNPP em 23 pacientes (59%) e negativa em dezesseis pacientes (41%).

O padrão do exame neurológico da sensibilidade e da força muscular mais frequentemente observado na HNPP foi a mononeuropatia múltipla (26 dos 39 pacientes avaliados, 66.7%), seguido por mononeuropatia em sete pacientes (17.9%), polineuropatia sensitivo-motora em quatro pacientes (10.2%), polineuropatia puramente sensitiva em um paciente (2.6%) e plexopatia braquial unilateral em um paciente (2.6%). O padrão de mononeuropatia múltipla era puramente sensitivo em oito dos 26 pacientes (30.8%) e sensitivo-motor em dezoito pacientes (69.2%).

Na hanseníase, o padrão mais comum observado ao exame neurológico também foi a mononeuropatia múltipla (66 pacientes, 84.6%), seguido por polineuropatia sensitivo-motora assimétrica em sete pacientes (9.0%), mononeuropatia em três pacientes (3.8%) e somente déficit intradérmico em dois pacientes (2.6%). O padrão de mononeuropatia múltipla era puramente sensitivo em 31 dos 66 pacientes (47.0%) e sensitivo-motor em 35 pacientes (53.0%). O padrão de mononeuropatia múltipla foi significativamente mais frequente na hanseníase ($p=0.03$, teste exato do X^2).

Na HNPP, dos quatro pacientes que mostraram padrão de polineuropatia sensitivo-motora ao exame neurológico, o paciente mais novo, de quinze anos de idade, foi o único que referiu episódio de paralisia aguda de um nervo, relatando que sua primeira manifestação foi uma neuropatia do nervo fibular profundo direito após jogo de futebol. Posteriormente também apresentou neuropatia do nervo fibular profundo esquerdo. Ao exame, apresentava dedos em martelo e pés *cavus*, atrofia muscular do terço distal das pernas e da musculatura intrínseca das mãos e hipopalestesia distal nos membros inferiores. Relatava ter uma prima e um tio com diagnóstico de CMT e a mãe apresentava quadro sugestivo de HNPP. Os outros três pacientes iniciaram o quadro clínico com dor nos membros inferiores.

O paciente que mostrou padrão de polineuropatia puramente sensitiva ao exame neurológico foi avaliado aos 48 anos de idade, referia dificuldade para escrita (considerado como fraqueza muscular das mãos pela anamnese), de início aos 33 anos, com piora lenta e progressiva, evoluindo com disgrafia acentuada, primeiro da mão direita e depois também da mão esquerda. Posteriormente evoluiu com quadro de dores nos quatro membros. Apresentava hipoestesia tátil e dolorosa distalmente nos quatro membros com padrão “bota e luva”; reflexos tendinosos, força muscular e trofismo preservados. Referia um tio com quadro semelhante que morava em Portugal. A eletroneuromiografia evidenciou uma neuropatia sensitivo-motora axonal de predomínio sensitivo. Na avaliação no Ambulatório de Doenças Extrapiramidais teve o diagnóstico de câimbra do escrivão.

Quanto ao acometimento do plexo braquial, um paciente com HNPP iniciou o quadro clínico na adolescência com fraqueza muscular proximal à esquerda com melhora parcial espontânea em alguns dias. Na avaliação inicial, evidenciou-se a atrofia da cintura escapular unilateral, presença de pés *cavus* e a história familiar positiva.

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase segundo o padrão ao exame neurológico

HNPP	N (%)
Mononeuropatia múltipla	26 (66.7)*
Mononeuropatia	7 (17.9)
Polineuropatia sensitivo-motora	4 (10.2)
Polineuropatia puramente sensitiva	1 (2.6)
Plexopatia braquial unilateral	1 (2.6)
Total	39 (100)
HANSENÍASE	N (%)
Mononeuropatia múltipla	66 (84.6)*
Mononeuropatia	3 (3.8)
Polineuropatia sensitivo-motora	7 (9.0)
Déficit intradérmico isolado	2 (2.6)
Total	78 (100)

N: número de pacientes. * diferença significativa $p=0.03$, teste exato do X^2

Um dos três pacientes com hanseníase, que apresentava ao exame neurológico mononeuropatia, foi diagnosticado como forma neural pura, de início

aos 45 anos, com neuropatia do nervo fibular comum progressiva há três anos; a eletroneuromiografia mostrou uma neuropatia sensitivo-motora axonal assimétrica (compatível com mononeuropatia múltipla axonal) e a biópsia do nervo fibular superficial mostrou bacilos abundantes, laudo compatível com hanseníase multibacilar. Os outros dois pacientes com mononeuropatia apresentavam neuropatia do nervo ulnar progressiva e lesões de pele (um deles com a forma DT e o outro DD); a ENMG mostrou uma neuropatia sensitivo-motora assimétrica com alentecimento focal da condução (NSMAAF) nos dois pacientes.

Dois pacientes com hanseníase e polineuropatia sensitivo-motora ao exame neurológico apresentavam ENMG com padrão compatível com neuropatia sensitivo-motora assimétrica desmielinizante de grave intensidade com perda axonal associada, cujos achados poderiam ser decorrentes de PIDC ou neuropatia hansênica. Foram submetidos à biópsia de pele e nervo. Em um deles, as biópsias de pele e de nervo evidenciaram poucos bacilos e foi classificado como forma DD. No outro paciente, a biópsia de pele foi compatível com forma DT e a biópsia de nervo mostrou uma neuropatia inflamatória axonal grave sem bacilos, compatível com lesão hansênica em fase avançada. Os outros pacientes com polineuropatia sensitivo-motora ao exame neurológico foram classificados como forma DV ou VV.

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes segundo a forma clínica da hanseníase conforme classificação de Ridley-Jopling

Forma clínica	N	%
Virchoviana	20	25.5%
Dimorfa virchoviana	12	15.4%
Dimorfa	6	7.7%
Dimorfa tuberculoide	17	21.8%
Tuberculoide	7	9.0%
Neural pura	14	18.0%
Sequela	2	2.6%
Total	78	100%

N: número de pacientes

Os seguintes pacientes apresentavam somente déficit de sensibilidade intradérmico ao exame neurológico: (1) paciente com a forma VV, de 31 anos de idade que há dois anos havia iniciado com dor no pé esquerdo após jogo de futebol, evoluiu com dor no braço esquerdo e joelhos e lesões avermelhadas na pele das

panturrilhas, apresentava déficit intradérmico nos joelhos, cotovelo direito e perna esquerda, baciloscopia e anti-PGL-1 foram positivos, a ENMG mostrou neuropatia sensitivo-motora assimétrica axonal, a biópsia de pele mostrou dermatite crônica e a biópsia de nervo mostrou uma neuropatia inflamatória axonal grave com bacilos presentes; (2) paciente com a forma DT, de 32 anos com história clínica de três meses de dormência em flanco direito e periumbilical, antecedente de tratamento para hanseníase, a ENMG evidenciou neuropatia sensitivo-motora assimétrica com alentecimento focal da condução e a biópsia de nervo mostrou uma neuropatia inflamatória axonal e fibrose.

Quanto à baciloscopia, 69 dos 78 pacientes com hanseníase foram submetidos ao exame e 25 pacientes (36.2%) mostraram baciloscopia positiva. O exame sorológico para detecção do anticorpo anti-PGL-1 foi realizado em 38 pacientes e vinte pacientes (52.6%) mostraram resultado positivo para a detecção do anticorpo. Segundo a classificação de Ridley-Jopling (1966), os 78 pacientes com hanseníase foram classificados nas formas: VV (vinte pacientes – 25.5%); DV (doze pacientes – 15.4%); DD (seis pacientes – 7.7%); DT (dezessete pacientes – 21.8%); TT (sete pacientes – 9.0%), neural pura (quatorze pacientes – 18.0%) e quadro sequelar (dois pacientes – 2.6%).

Os dois pacientes classificados como quadro sequelar (um homem de 63 anos na avaliação inicial, com primeiro diagnóstico de hanseníase aos 32 anos e uma mulher de 53 anos com diagnóstico aos dezesseis anos) evidenciaram fibrose acentuada e ausência de fibras nervosas na biópsia de nervo e foram avaliados devido à suspeita de reativação da doença. O homem referia há cinco anos dormência na mão esquerda que evoluiu para dor em queimação e a mulher referia há oito anos dor no território do nervo ulnar e apresentava mão em garra bilateralmente. Os dois pacientes mostravam na ENMG uma neuropatia sensitivo-motora desmielinizante com perda axonal associada e alentecimento focal da condução dos nervos ulnares.

Dos 78 pacientes avaliados, vinte pacientes (25.6%) já haviam recebido o tratamento medicamentoso para hanseníase previamente à avaliação no HCFMRP, em média 10.3 ± 9.8 anos antes (mínimo de um ano e máximo de 37 anos). Em relação à forma clínica da hanseníase, esses vinte pacientes foram assim classificados: VV, dois pacientes; DV, quatro pacientes; DD, dois pacientes; DT, dois pacientes; TT, seis pacientes; NP, dois pacientes; Sequela, dois pacientes. Onze

pacientes (55.5%) referiam novos sintomas e nove pacientes (45%) referiam o mesmo sintoma da época do diagnóstico inicial de hanseníase além de outras manifestações.

Quanto à investigação para a forma neural pura da hanseníase, cinco pacientes com HNPP fizeram essa avaliação antes do diagnóstico da HNPP e um deles realizou o tratamento medicamentoso para a hanseníase. Desses pacientes, três apresentavam evolução progressiva (dois com mononeuropatia múltipla e um com polineuropatia sensitivo-motora ao exame neurológico). Os outros dois pacientes apresentavam mononeuropatia múltipla de evolução intermitente: uma mulher de 45 anos com sintomas de parestesias nas mãos, ENMG com alentecimento focal, baciloscopia e anti-PGL-1 negativos, com antecedente de aos oito anos de idade ter apresentado um episódio de pé caído com duração de uma semana; a outra paciente, uma menina de sete anos, com parestesias nas mãos e pés há um ano e episódio de pé caído durante uma brincadeira, ENMG com alentecimento focal da condução, baciloscopia e anti-PGL-1 negativos.

Dos quatorze pacientes com a forma neural pura, oito (57.1%) iniciaram o quadro clínico com dormência, cinco (35.7%) com parestesias e um paciente (7.1%) com fraqueza muscular. Ao exame neurológico, um paciente apresentou mononeuropatia e treze pacientes (92.9%) mononeuropatia múltipla. Déficit sensitivo de distribuição intradérmica foi observado em três pacientes (21.4%), nos cotovelos. Espessamento de nervos, como dos ulnares ou fibulares comuns, foi observado em quatro pacientes (28.6%). A presença de garra ulnar foi observada em cinco pacientes (35.7%). Dois pacientes (14.3%) apresentaram reação tipo I. A baciloscopia teve resultado negativo em nove pacientes (64.3%), positivo em um paciente (7.1%) e não foi realizada em quatro pacientes. O anti-PGL-1 teve resultado negativo em quatro pacientes (28.6%), positivo em três pacientes (21.4%) e não foi realizado em sete pacientes. A reação Mitsuda teve resultado negativo em um paciente (7.1%), positivo em quatro pacientes (28.6%) e não foi realizada em nove pacientes.

A biópsia de nervo foi realizada em doze dos quatorze pacientes com a forma neural pura. Na biópsia de sete pacientes (58.3%) havia a presença de bacilos íntegros ou fragmentos e em cinco pacientes (41.7%) não havia bacilos nem fragmentos e mostrava fibrose ou inflamação. Dois pacientes adultos com a forma neural pura não foram submetidos à biópsia de nervo: (1) história clínica de quatro

meses de dormência no pé esquerdo com piora progressiva e também dor, apresentava uma neuropatia sensitiva assimétrica na ENMG e tinha reação Mitsuda fortemente positiva; (2) história de quatro meses de dormência nas mãos e parestesias no pé esquerdo, déficit de sensibilidade intradérmico nos cotovelos e espessamento de nervos ulnares e fibulares comuns, apresentava uma neuropatia sensitivo-motora assimétrica axonal na ENMG, antecedente de tratamento para hanseníase e evolução com reação tipo I.

4.2 EXAMES ELETRONEUROMIOGRÁFICOS

4.2.1 Número de nervos avaliados

A média de nervos estudados para cada paciente na HNPP, considerando nervos sensitivos e motores, foi de 14.8 nervos, sendo 7.2 motores e 7.7 sensitivos. Para os pacientes com hanseníase, a média de nervos estudados foi de 15.8 nervos, sendo 7.3 motores e 8.5 sensitivos.

Os nervos medianos foram, em sua grande maioria, estudados em dois segmentos: do punho até a fossa antecubital (segmento 1-2) e desta até a axila (segmento 2-3).

Nervo mediano motor (direito e esquerdo):

- número de vezes estudado: 57 na HNPP e 143 na hanseníase
- número de vezes do segmento 1-2: 57 na HNPP e 143 na hanseníase
- número de vezes do segmento 2-3: 40 na HNPP e 101 na hanseníase
- número de vezes da onda F: 53 na HNPP e 133 na hanseníase

Os nervos ulnares motores foram avaliados, em sua maioria, do punho até abaixo do cotovelo (segmento 1-2), entre abaixo e acima do cotovelo (segmento 2-3), entre acima do cotovelo e a axila (segmento 3-4).

Nervo ulnar motor (direito e esquerdo):

- número de vezes estudado: 59 na HNPP e 140 na hanseníase
- número de vezes do segmento 1-2: 59 na HNPP e 140 na hanseníase
- número de vezes do segmento 2-3: 57 na HNPP e 134 na hanseníase
- número de vezes do segmento 3-4: 44 na HNPP e 102 na hanseníase
- número de vezes da onda F: 52 na HNPP e 127 na hanseníase

Os nervos fibulares profundos foram avaliados em dois segmentos: do tornozelo até abaixo da cabeça da fíbula (segmento 1-2) e entre abaixo e acima da cabeça da fíbula (segmento 2-3).

Nervo fibular profundo (direito e esquerdo):

- número de vezes estudado: 59 na HNPP e 145 na hanseníase
- número de vezes do segmento 1-2: 59 na HNPP e 145 na hanseníase
- número de vezes do segmento 2-3: 53 na HNPP e 129 na hanseníase
- número de vezes da onda F: 53 na HNPP e 120 na hanseníase

Os nervos tibiais posteriores foram avaliados em um único segmento, do tornozelo até a fossa poplíteia.

Nervo tibial (direito e esquerdo):

- número de vezes estudado: 53 na HNPP e 133 na hanseníase
- número de vezes do segmento 1-2: 53 na HNPP e 133 na hanseníase
- número de vezes da onda F: 49 na HNPP e 116 na hanseníase

Os nervos sensitivos foram avaliados em apenas um segmento, conforme descrito anteriormente, com exceção dos nervos medianos e ulnares sensitivos, que algumas vezes foram avaliados também no segmento palma-punho.

Nervo mediano sensitivo: 58 vezes na HNPP e 137 na hanseníase

Nervo ulnar sensitivo: 58 vezes na HNPP e 128 na hanseníase

Nervo radial sensitivo: 34 vezes na HNPP e 123 na hanseníase

Nervo sural: 60 vezes na HNPP e 122 na hanseníase

Nervo fibular superficial: 39 vezes na HNPP e 118 na hanseníase

4.2.2 Padrões dos exames eletroneuromiográficos

Os pacientes com HNPP apresentaram, na grande maioria dos casos (31 pacientes - 93.9%), o padrão de neuropatia sensitivo-motora assimétrica com alentecimento focal da condução (NSMAAF). Dois pacientes apresentaram o padrão de mononeuropatia (um paciente de doze anos com neuropatia do nervo radial e outro paciente de seis anos com neuropatia do nervo fibular profundo). Outro paciente evidenciou plexopatia braquial unilateral associada ao alentecimento focal da condução nervosa.

Nos pacientes com hanseníase, o mais prevalente também foi o padrão de NSMAAF (44 pacientes - 56.4%). Dezoito pacientes (23.1%) apresentaram uma

neuropatia sensitivo-motora assimétrica axonal (NSMAA). Onze pacientes (14.1%) apresentaram uma neuropatia sensitivo-motora assimétrica de predomínio sensitivo. Quatro pacientes (5.1%) apresentaram neuropatia sensitiva assimétrica e um paciente (1.3%) apresentou mononeuropatia. O percentual de NSMAAF foi significativamente superior no grupo HNPP e o percentual de NSMAA foi significativamente superior no grupo de pacientes com neuropatia da hanseníase (teste exato do χ^2 , $p < 0.001$).

O paciente com hanseníase que mostrou mononeuropatia na ENMG teve início do quadro clínico aos 42 anos com dormência e depois anestesia no dorso do pé esquerdo que evoluiu em três anos com redução da força muscular e dor no pé esquerdo. Ao exame neurológico mostrava déficit sensitivo e motor no território do nervo fibular comum esquerdo, déficit sensitivo no membro superior esquerdo e déficit intradérmico nos cotovelos e nádegas. A ENMG mostrou lesão do ramo profundo do nervo fibular comum, axonal, de grave intensidade, ativa e amplitude do nervo fibular superficial no limite da normalidade. Tinha baciloscopia positiva (4+), anti-PGL-1 positivo. Foi classificado como forma VV. Apresentou lesões de pele no início do quadro e teve reação tipo II (eritema nodoso).

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase segundo o diagnóstico final da eletroneuromiografia

HNPP	N (%)
NSMAAF*	30 (91.0)
Mononeuropatia	2 (6.0)
Plexopatia braquial unilateral	1 (3.0)
Total	33 (100)
HANSENÍASE	N (%)
NSMAAF *	44 (56.4)
Neuropatia sensitivo-motora assimétrica axonal*	18 (23.1)
Neuropatia sensitivo-motora predomínio sensitivo	11 (14.1)
Neuropatia sensitiva assimétrica	4 (5.1)
Mononeuropatia	1 (1.3)
Total	78 (100)

N: número de pacientes; NSMAAF: neuropatia sensitivo-motora assimétrica com alentecimento focal da condução. * diferença significativa teste exato do χ^2 , $p < 0.001$

Foi realizada a comparação das formas clínicas da hanseníase com os padrões neurofisiológicos vistos nas ENMG. Para fins dessa comparação, as formas

clínicas foram agrupadas em grupo paucibacilar e multibacilar. O grupo paucibacilar compreende as formas TT e DT. O grupo multibacilar compreende as formas VV, DV e DD. As formas neurais puras foram classificadas como grupo à parte.

Essa comparação não mostrou diferença significativa entre as amostras (teste exato do qui-quadrado, $p=0.78$). O padrão NSMAAF foi o prevalente aos demais padrões em todas as formas ($p<0.05$), sempre acima de 50%. Mas não foi significativamente superior em nenhuma forma em relação à outra. Nem NSMAAF nem nenhum outro padrão.

Tabela 9 – Distribuição dos padrões da ENMG pelas formas clínicas da hanseníase

	VV	DV	DD	DT	TT	NP	Sequela	Total
NSMAAF	9	6	6	11	2	8	2	44
NSMAA	7	3	0	3	2	3	0	18
NSMAS	3	2	0	3	2	1	0	11
NSA	0	1	0	0	1	2	0	4
MN	1	0	0	0	0	0	0	1
Total	20	12	6	17	7	14	2	78

NSMAAF: neuropatia sensitivo-motora assimétrica com alentecimento focal; NSMAA: neuropatia sensitivo-motora assimétrica axonal; NSMAS: neuropatia sensitivo-motora assimétrica de predomínio sensitivo; NSA: neuropatia sensitiva assimétrica; MN: mononeuropatia; VV: forma virchoviana; DV: forma dimorfo-virchoviana; DD: forma dimorfa; DT: forma dimorfo-tuberculoide; TT: forma tuberculoide; NP: forma neural pura.

4.3 ANÁLISE DOS NERVOS QUANTO ÀS ALTERAÇÕES ENCONTRADAS

4.3.1 Nervo mediano motor

Considerando-se as alterações pesquisadas, o nervo mediano motor mostrou-se com um ou mais parâmetros alterados em 80.7% das vezes em que foi avaliado nos pacientes com HNPP e 39.8% na hanseníase (teste do $\chi^2 = 21.15$, $p<0.001$). Os PAMC não foram detectados seis vezes (4.2%) na hanseníase e foram sempre detectados na HNPP.

A LD do nervo mediano motor esteve alterada em 80.7% das vezes em que foi avaliada nos pacientes com HNPP e em 25.9% na hanseníase ($p<0.001$). Houve alteração na latência mínima da onda F em 35.9% na HNPP e em 27.1% na hanseníase. As VC nos segmentos do antebraço e entre a fossa cubital e axila estiveram alteradas em 35.1% e 32.5%, respectivamente, na HNPP e 23.1% e 20.8%, respectivamente, na hanseníase. A amplitude foi considerada reduzida em

8.8% das vezes na HNPP e 16.1% na hanseníase. Não houve diferença significativa nos percentuais de anormalidade das ondas F, VC e amplitude.

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase quanto aos resultados do estudo neurofisiológico do nervo mediano motor

N. mediano motor	HNPP		Hanseníase	
	n	%	n	%
Normais	11	19.3%	86	60.1%
Anormais *	46	80.7%	57	39.8%
Total	57	100%	143	100%

n: número de nervos. * diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

Tabela 11 – Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo mediano motor

Parâmetros	LD	Amplitude	VC 1-2	VC 2-3	OF	BC/Dt
HNPP						
Número total	57	57	57	40	53	1 Dt
Normais	11 (19,3%)	52 (91,2%)	37 (64,9%)	27 (67,5%)	34 (64,1%)	-
Anormais	46 (80,7%)*	5 (8,8%)	20 (35,1%)	13 (32,5%)	19 (35,9%)	1 Dt
Não detectados	0	0	1	1	1	-
Detectados	46	5	19	12	18	-
<i>Média</i>	5,79	2,25	45,15*	45,59*	35,26	-
<i>Desvio padrão</i>	1,86	1,14	4,20	3,47	2,85	-
<i>Mínimo</i>	4,10	0,34	34,60	37,30	32,55	-
<i>Máximo</i>	12,00	3,20	48,40	49,30	41,80	-
<i>Percentil 25</i>	4,76	2,17	44,25	44,20	33,26	-
<i>Mediana</i>	5,45	2,57	46,40	46,50	34,50	-
<i>Percentil 75</i>	6,00	3,00	47,75	48,25	35,07	-
Hanseníase						
Número total	143	143	143	101	133	11 Dt
Normais	106 (74,1%)	120 (83,9%)	110(76,9%)	80 (79,2%)	97(72,9%)	-
Anormais	37 (25,9%)*	23 (16,1%)	33(23,1%)	21 (20,8%)	36(27,1%)	11 Dt
Não detectados	6	6	7	7	9	-
Detectados	31	17	26	14	27	-
<i>Média</i>	5,09	1,96	41,56*	41,69*	35,72	-
<i>Desvio padrão</i>	1,68	1,02	5,15	4,33	3,53	-
<i>Mínimo</i>	4,05	0,12	32,90	32,40	32,10	-
<i>Máximo</i>	12,90	3,60	48,70	47,60	46,00	-
<i>Percentil 25</i>	4,20	1,07	35,65	38,44	33,45	-
<i>Mediana</i>	4,50	2,20	42,37	42,55	34,60	-
<i>Percentil 75</i>	5,30	2,80	46,60	45,57	37,85	-

Na análise da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis foram excluídos os nervos cujos potenciais de ação muscular composto não foram detectados. LD: latência distal. VC: velocidade de condução. 1-2: segmento do antebraço. 2-3: segmento entre fossa cubital e axila. OF: latência mínima da onda F. BC: bloqueio de condução. Dt: dispersão temporal. * diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

Analisando as médias dos valores anormais das variáveis da condução nervosa, por meio do teste t de student para amostras independentes, houve diferença significativa entre HNPP e hanseníase nas VC nos segmentos do

antebraço e braço, com valores mais acentuadamente reduzidos na hanseníase ($p=0.017$ e $p=0.02$, respectivamente).

Comparando as médias das velocidades de condução nos dois segmentos do nervo mediano motor, não houve diferença significativa entre os segmentos nos pacientes com HNPP e nos pacientes com hanseníase. A presença de dispersão temporal no estudo do nervo mediano motor foi observada uma única vez na HNPP (no segmento do punho) e onze vezes nos pacientes com hanseníase (oito vezes no punho e três vezes no antebraço).

4.3.2 Nervo ulnar motor

Considerando-se as alterações pesquisadas, o nervo ulnar motor mostrou-se com um ou mais parâmetros alterados em 98.3% dos nervos avaliados nos pacientes com HNPP e 64.3% na hanseníase (teste do $\chi^2 = 25.05$, $p<0.001$). O PAMC foi sempre detectado na HNPP e não foi detectado por oito vezes (5.7%) na hanseníase.

Tabela 12 – Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase quanto aos resultados do estudo neurofisiológico do nervo ulnar motor

N. ulnar motor	HNPP		Hanseníase	
	n	%	n	%
Normais	1	1.7%	50	35.7%
Anormais *	58	98.3%	90	64.3%
Total	59	100%	140	100%

n: número de nervos. * diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

Dentre os parâmetros avaliados, o nervo ulnar motor mostrou-se mais alterado na VC no segmento do cotovelo tanto na HNPP quanto na hanseníase. Contudo, o percentual de alteração foi significativamente maior na HNPP (57.5% na hanseníase e 98.2% na HNPP, $p<0.001$). A LD também esteve significativamente mais alterada na HNPP (39.3% na hanseníase e 57.6% na HNPP, $p=0.02$).

A amplitude do PAMC do nervo ulnar esteve sempre preservada na população de HNPP em estudo e mostrou-se alterada por 35 vezes (25% do total de vezes avaliado) nos pacientes com hanseníase, $p<0.001$. Em relação às VC nos segmentos do antebraço e acima do cotovelo e latência mínima da onda F não houve diferença significativa em relação ao percentual de anormalidade.

Houve diferença significativa entre HNPP e hanseníase nos valores das médias das seguintes variáveis da condução motora: VC nos segmentos do antebraço e braço (valores mais acentuadamente reduzidos na hanseníase, $p < 0.001$ e $p = 0.007$, respectivamente) e na latência da onda F (valores mais prolongados na hanseníase, $p = 0.013$).

Comparando as médias das VC nos três segmentos do nervo ulnar motor, nos pacientes com HNPP houve diferença significativa ($p < 0,001$) entre as VC no antebraço e no cotovelo e entre cotovelo e braço (valores mais reduzidos no segmento do cotovelo), sem diferença significativa entre as VC no antebraço e braço. Nos pacientes com hanseníase, houve diferença significativa entre as VC no antebraço e cotovelo (mais reduzida no cotovelo), comparando separadamente lado direito e esquerdo ($p < 0.001$ e $p = 0.003$, respectivamente), e não houve diferença significativa entre as VC no cotovelo e braço e entre antebraço e braço.

Tabela 13 - Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo ulnar motor

Parâmetros	LD	Amplitude	VC 1-2	VC 2-3	VC 3-4	Onda F	BC/Dt
HNPP							
Número total	59	59	59	57	44	52	7BC/1Dt
Normais	25(42,4%)	59 (100%)	38 (64,5%)	1 (1,8%)	30 (68,2%)	32 (61,5%)	-
Anormais	34(57,6%)*	0 (0%)*	21 (35,5%)	56 (98,2%)*	14 (31,8%)	20(38,5%)	7BC/1Dt
ND	0	-	0	0	0	2	-
Detectados	34	-	21	56	14	18	-
<i>Média</i>	3,94	-	47,57*	32,93	45,02*	36,05*	-
<i>Dp</i>	0,67	-	3,53	9,01	3,24	3,20	-
<i>Mínimo</i>	3,20	-	43,40	11,50	41,30	33,05	-
<i>Máximo</i>	6,90	-	49,50	47,80	48,60	45,90	-
<i>percentil 25</i>	3,50	-	44,99	27,57	44,10	34,18	-
<i>Mediana</i>	3,82	-	47,40	35,20	45,00	35,12	-
<i>percentil 75</i>	4,20	-	48,85	39,32	47,30	36,95	-
Hanseníase							
Número total	140	140	140	134	102	127	14 Dt
Normais	85(60,7%)	105 (75%)	98 (70,0%)	57 (42,5%)	62 (60,8%)	77 (60,6%)	-
Anormais	55(39,3%)*	35 (25%)*	41 (30,0%)	77 (57,5%)*	40 (39,2%)	50 (39,4%)	14 Dt
ND	8	8	9	9	9	15	-
Detectados	47	27	32	68	31	35	-
<i>Média</i>	4,20	1,44	39,33*	33,16	38,85*	39,40*	-
<i>Dp</i>	1,11	1,01	8,01	11,55	11,10	6,32	-
<i>Mínimo</i>	3,20	0,10	23,50	4,80	6,50	33,10	-
<i>Máximo</i>	8,60	3,50	49,50	49,10	49,80	55,30	-
<i>Percentil 25</i>	3,40	0,57	32,30	25,85	33,71	35,10	-
<i>Mediana</i>	3,80	1,30	40	33,55	41,20	34,60	-
<i>Percentil 75</i>	4,80	2,20	44,81	40,82	47,48	37,85	-

Na análise da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis foram excluídos os nervos cujos potenciais de ação muscular composto não foram detectados. LD: latência distal. VC: velocidade de condução. 1-2: primeiro segmento distal (antebraço). 2-3: segundo segmento (cotovelo). 3-4: terceiro segmento (entre acima do cotovelo e axila). BC: bloqueio de condução. Dt: dispersão temporal. ND: potenciais não detectados. Dp: desvio padrão. * diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

Foram observados sete bloqueios de condução no segmento do cotovelo e uma anotação de dispersão temporal nos pacientes com HNPP e houve evidência de dispersão temporal na hanseníase quatorze vezes no estudo do nervo ulnar motor (sete vezes no segmento do punho, três vezes no antebraço e quatro vezes no cotovelo).

4.3.3 Nervo fibular profundo

Considerando-se as alterações pesquisadas, o nervo fibular profundo mostrou-se com um ou mais parâmetros alterados em 83.1% na HNPP e em 59.2% do total de vezes avaliado na hanseníase (teste do $\chi^2 = 9.16$, $p=0.003$). O PAMC foi sempre detectado na HNPP e não foi detectado por dezoito vezes (12.2%) na hanseníase.

Tabela 14 - Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase quanto aos resultados do estudo neurofisiológico do nervo fibular profundo

N. fibular profundo	HNPP		Hanseníase	
	n	%	n	%
Normais	10	16.9%	60	40.8%
Anormais *	49	83.1%	87	59.2%
Total	59	100%	147	100%

n: número de nervos. * diferença significativa entre HNPP e hanseníase

Dentre os parâmetros avaliados, o nervo fibular profundo mostrou-se significativamente mais alterado na HNPP que na hanseníase na LD (57.6% > 28.9%, $p<0.001$), VC no segmento da perna (56.0% > 34.7%, $p=0.007$) e na latência mínima da onda F (62.3% > 43.3%, $p=0.02$). Em relação à amplitude, o percentual de alterados foi significativamente superior na hanseníase (58.6% > 30.5%, $p<0.001$). Não houve diferença significativa entre percentual de anormalidade em relação à VC no segmento da cabeça da fíbula ($p=0.44$).

As médias das variáveis da condução nervosa não mostraram diferença significativa entre HNPP e hanseníase. Comparando as médias das velocidades de condução nos segmentos avaliados do nervo fibular profundo, incluindo os pacientes que tinham avaliação nos dois segmentos, não foi observada diferença significativa entre os segmentos nos pacientes com HNPP e também com hanseníase.

Na HNPP foram observados dois bloqueios de condução (um na cabeça da fíbula e outro no segmento da perna) e quatro vezes dispersão temporal (uma vez na cabeça da fíbula e três vezes distalmente, no tornozelo). Na hanseníase, observou-se por vinte vezes dispersão temporal (dezessete vezes no segmento do tornozelo, uma vez na perna e duas vezes na cabeça da fíbula).

Tabela 15 - Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo fíbular profundo

Parâmetros	LD*	Amplitude *	VC 1-2*	VC 2-3	Onda F *	BC/Dt
HNPP						
Número total	59	59	59	53	53	4Dt/2BC
Normais	25 (42,4%)	41(69,5%)	26 (44,0%)	29 (54,7%)	20(37,7%)	-
Anormais	34 (57,6%)	18(30,5%)	33 (56,0%)	24 (45,3%)	33(62,3%)	4Dt/2BC
ND	0	0	1	1	6	-
Detectados	34	18	32	23	27	-
<i>Média</i>	6,54	2,10	34,68	31,10	60,84	-
<i>Dp</i>	1,04	1,37	4,05	4,82	4,35	-
<i>Mínimo</i>	5,10	0,10	21,30	22,40	58,40	-
<i>Máximo</i>	8,60	2,60	39,80	39,50	71,10	-
<i>Percentil 25</i>	5,71	0,21	32,75	27,25	59,90	-
<i>Mediana</i>	6,22	1,07	35,10	30,10	62,30	-
<i>Percentil 75</i>	7,31	1,54	37,40	34,85	65,80	-
Hanseníase						
Número total	145	145	145	129	120	20 Dt
Normais	103(71,1%)	60 (41,4%)	94 (65,3%)	80 (62,2%)	68 (56,7%)	-
Anormais	42(28,9%)	85 (58,6%)	51 (34,7%)	50 (38,8%)	52 (43,3%)	20 Dt
ND	18	18	19	19	34	-
Detectados	24	67	32	31	18	-
<i>Média</i>	6,32	1,79	32,97	31,59	63,02	-
<i>Dp</i>	1,57	1,36	5,29	8,41	7,63	-
<i>Mínimo</i>	5,05	0,10	20,54	13,80	56,40	-
<i>Máximo</i>	10,50	2,70	39,90	39,50	84	-
<i>Percentil 25</i>	5,20	0,39	29,15	27,80	57,12	-
<i>Mediana</i>	5,80	1,15	34,59	35,20	60,10	-
<i>Percentil 75</i>	7,15	1,84	36,65	37,70	68,38	-

Na análise da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis foram excluídos os nervos cujos potenciais de ação muscular composto não foram detectados. ND: potenciais não detectados. Dp: desvio padrão. LD: latência distal. VC: velocidade de condução. 1-2: segmento da perna. 2-3: segmento da cabeça da fíbula. OF: latência mínima da onda F. BC: bloqueio de condução. Dt: dispersão temporal. * proporção de anormais com diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

4.3.4 Nervo tibial posterior

Considerando-se as alterações pesquisadas, o nervo tibial posterior mostrou-se com um ou mais parâmetros alterados em 56.6% dos nervos na HNPP e em 46.6% na hanseníase (teste do $\chi^2=1.51$, $p=0.22$). O PAMC foi sempre detectado na HNPP e não foi detectado por oito vezes (6.0%) na hanseníase.

Na HNPP houve alteração na LD em 30.2%, na VC em 35.8%, na latência mínima da onda F em 34.7% e na amplitude em 3.8% dos nervos avaliados. Na

hanseníase, houve alteração na LD em 20.3%, na VC em 18.8%, na onda F em 25.9% e na amplitude em 35.3%. A amplitude esteve mais frequentemente alterada na hanseníase (35.3 > 3.8%, $p < 0.001$) e a VC mais frequentemente alterada na HNPP (35.8% > 18.8%, $p = 0.01$).

Tabela 16 - Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase quanto aos resultados do estudo neurofisiológico do nervo tibial posterior

N. tibial posterior	HNPP		Hanseníase	
	n	%	n	%
Normais	23	43.4%	71	53.4%
Anormais	30	56.6%	62	46.6%
Total	53	100%	133	100%

n: número de nervos

Tabela 17 - Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo tibial posterior

Parâmetros	LD	Amplitude	VC 1-2	Onda F	BC/Dt
HNPP					
Número total	53	53	53	49	4 Dt
Normais	37 (69,8%)	51 (96,2%)	34 (64,2%)	32 (65,3%)	-
Anormais	16 (30,2%)	2 (3,8%)*	19(35,8%)*	17 (34,7%)	4 Dt
Não detectados	0	0	0	2	-
Detectados	16	2	19	15	-
<i>Média</i>	7,32	0,63	35,81	61,05*	-
<i>Desvio padrão</i>	1,67	0,30	3,08	2,09	-
<i>Mínimo</i>	5,55	0,42	28,10	58,10	-
<i>Máximo</i>	12,20	0,85	39,20	64,10	-
<i>Percentil 25</i>	6,37	0,52	33,85	59,30	-
<i>Mediana</i>	7,15	0,63	36,80	61,55	-
<i>Percentil 75</i>	8,07	0,74	37,95	62,47	-
Hanseníase					
Número total	133	133	133	116	21 Dt
Normais	106 (79,7%)	86 (64,7%)	108 (81,2%)	86 (74,1%)	-
Anormais	27 (20,3%)	47(35,3%)*	25(18,8%)*	30 (25,9%)	21 Dt
ND	8	8	9	17	-
Detectados	19	39	16	13	-
<i>Média</i>	6,80	1,92	35,01	67,91*	-
<i>Dp</i>	2,30	1,10	4,64	9,70	-
<i>Mínimo</i>	5,60	0,24	25,40	58,70	-
<i>Máximo</i>	15,50	3,40	39,70	90,90	-
<i>Percentil 25</i>	5,80	0,90	27,24	60,75	-
<i>Mediana</i>	5,95	1,90	34,15	65,70	-
<i>Percentil 75</i>	7,25	2,66	38,68	74,25	-

Na análise da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis foram excluídos os nervos cujos potenciais de ação muscular composto não foram detectados. LD: latência distal. VC: velocidade de condução. 1-2: segmento da perna. BC: bloqueio de condução. Dt: dispersão temporal. * diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

Em relação às médias das variáveis dos ECN, houve diferença significativa entre HNPP e hanseníase na onda F (valores mais acentuadamente prolongados na

hanseníase, $p=0.027$). Houve dispersão temporal no nervo tibial posterior por 21 vezes na hanseníase (quinze vezes no segmento do tornozelo e seis vezes na perna) e quatro vezes na HNPP (uma vez no tornozelo e três vezes na perna).

4.3.5 Nervo radial superficial

Considerando-se as alterações pesquisadas, o nervo radial superficial mostrou-se com um ou mais parâmetros alterados em 52.9% nos pacientes com HNPP e 60.9% do total de vezes avaliado nos pacientes com hanseníase (teste do $\chi^2 = 1.29$, $p=0.40$).

Tabela 18 - Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase quanto aos resultados do estudo neurofisiológico do nervo radial superficial

N.radial superficial	HNPP		Hanseníase	
	N	%	n	%
Normais	16	47.1 %	48	39.1%
Anormais	18	52.9%	75	60.9%
Total	34	100%	123	100%

n: número de nervos

O PAS foi detectado em todas as avaliações na HNPP e não foi detectado por 31 vezes (25.2%) na hanseníase. Dentre os parâmetros avaliados, o nervo radial superficial mostrou-se mais alterado na amplitude nos pacientes com hanseníase que nos pacientes com HNPP (61.0% > 23.5%, $p<0.001$). A VC esteve alterada em 52.9% dos nervos na HNPP e em 40.7% na hanseníase (sem diferença significativa).

Em relação às médias das variáveis dos ECN, houve diferença significativa entre HNPP e hanseníase na amplitude (mais reduzida na hanseníase, $p<0.001$). Houve referência à dispersão temporal em dois nervos na hanseníase e nenhuma vez nos pacientes com HNPP.

Tabela 19 - Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo radial superficial

Parâmetros	Amplitude	VC	Dt
HNPP			
Número total	34	34	0
Normais	26 (76,5%)	16 (47,1%)	-
Anormais	8 (23,5%)*	18 (52,9%)	0
Não detectados	0	0	-
Detectados	8	18	-
<i>Média</i>	11,40*	42,64	-
<i>Desvio padrão</i>	1,58	4,288	-
<i>Mínimo</i>	8,90	36,00	-
<i>Máximo</i>	13,00	49,00	-
<i>Percentil 25</i>	10,51	39,65	-
<i>Mediana</i>	10,92	41,40	-
<i>Percentil 75</i>	12,00	46,00	-
Hanseníase			
Número total	123	123	2 Dt
Normais	48 (39,0%)	73 (59,3%)	-
Anormais	75 (61,0%)*	50 (40,7%)	2 Dt
Não detectados	31	31	-
Detectados	44	19	-
<i>Média</i>	6,30*	44,15	-
<i>Desvio padrão</i>	3,99	4,70	-
<i>Mínimo</i>	0,70	32,40	-
<i>Máximo</i>	14,00	49,50	-
<i>Percentil 25</i>	3,20	41,35	-
<i>Mediana</i>	5,10	45,20	-
<i>Percentil 75</i>	8,80	48,10	-

Na análise da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis foram excluídos os nervos cujos potenciais de ação muscular composto não foram detectados. VC: velocidade de condução. Dt: dispersão temporal. *diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

4.3.6 Nervo mediano sensitivo

Considerando-se as alterações pesquisadas, o nervo mediano sensitivo mostrou-se com um ou mais parâmetros alterados em 64.2% do total de vezes avaliado na hanseníase e 82.8% na HNPP (teste do $\chi^2 = 11.18$, $p < 0.001$).

Tabela 20 - Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase quanto aos resultados do estudo neurofisiológico do nervo mediano sensitivo

N. mediano sensitivo	HNPP		Hanseníase	
	n	%	n	%
Normais	10	17.2%	49	35.8%
Anormais	48	82.8%	88	64.2%
Total	58	100%	137	100%

n: número de nervos. *diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

O PAS foi detectado em todas as avaliações na HNPP e por 31 vezes (22.6%) não foi detectado na hanseníase. Dentre os parâmetros avaliados, o nervo mediano sensitivo mostrou-se alterado na amplitude em 56.9% e na VC em 52.6% dos nervos avaliados nos pacientes com hanseníase. Nos pacientes com HNPP houve alteração da amplitude em 55.2% e na VC em 82.7%. A VC foi significativamente mais frequentemente alterada na HNPP que na hanseníase (82.8% > 51.1%, $p < 0.001$).

Em relação às médias das variáveis dos ECN, houve diferença significativa entre HNPP e hanseníase na VC (mais acentuadamente reduzida na HNPP, $p < 0.001$). Dispersão temporal foi observada quatro vezes na HNPP e cinco vezes na hanseníase.

Tabela 21 - Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo mediano sensitivo

Parâmetros	Amplitude	VC	Dt
HNPP			
Número total	58	58	4 Dt
Normais	25 (43,1%)	10 (17,2%)	-
Anormais	33 (56,9%)	48 (82,8%)*	4 Dt
Não detectados	0	0	-
Detectados	32	48	-
<i>Média</i>	4,68	37,08*	-
<i>Desvio padrão</i>	3,71	8,50	-
<i>Mínimo</i>	0,60	16,30	-
<i>Máximo</i>	8,50	48,90	-
<i>Percentil 25</i>	2,40	33,12	-
<i>Mediana</i>	4,12	36,90	-
<i>Percentil 75</i>	5,50	43,85	-
Hanseníase			
Número total	137	137	5 Dt
Normais	58 (42,3%)	67 (48,9%)	-
Anormais	79 (57,7%)	70 (51,1%)*	5 Dt
Não detectados	31	31	-
Detectados	48	39	-
<i>Média</i>	4,96	42,85*	-
<i>Desvio padrão</i>	4,24	5,12	-
<i>Mínimo</i>	0,48	26,10	-
<i>Máximo</i>	8,80	49,60	-
<i>Percentil 25</i>	1,75	41,00	-
<i>Mediana</i>	4,30	43,20	-
<i>Percentil 75</i>	6,43	47,03	-

Na análise da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis foram excluídos os nervos cujos potenciais de ação muscular composto não foram detectados.

VC: velocidade de condução. Dt: dispersão temporal.

*diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

4.3.7 Nervo ulnar sensitivo

Considerando-se as alterações pesquisadas, o nervo ulnar sensitivo mostrou-se com um ou mais parâmetros alterados em 76.6% do total de vezes avaliado nos pacientes com hanseníase e 89.6% naqueles com HNPP (teste do $\chi^2 = 4.57$, $p=0.03$). O PAS não foi detectado uma vez (1.7%) na HNPP e por 48 vezes (37.5%) na hanseníase. Na hanseníase, o nervo ulnar sensitivo mostrou-se alterado, na amplitude, em 70.4% das vezes e na VC, em 64.1%.

Tabela 22 - Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase quanto aos resultados para o estudo neurofisiológico do nervo ulnar sensitivo

N. ulnar sensitivo	HNPP		Hanseníase	
	n	%	n	%
Normais	6	10.4%	30	23.4%
Anormais	52	89.6%*	98	76.6%*
Total	58	100%	128	100%

n: número de nervos. *diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

Tabela 23 - Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo ulnar sensitivo

Parâmetros	Amplitude	VC	BC/Dt
HNPP			
Número total	58	58	1 Dt
Normais	24 (41,4%)	6 (10,4%)	-
Anormais	34 (58,6%)	52 (89,6%)*	1 Dt
Não detectados	1	1	-
Detectados	33	51	-
<i>Média</i>	4,74	38,31*	-
<i>Desvio padrão</i>	2,43	7,06	-
<i>Mínimo</i>	1,00	20,80	-
<i>Máximo</i>	8,77	49,20	-
<i>Percentil 25</i>	3,11	34,00	-
<i>Mediana</i>	4,00	39,30	-
<i>Percentil 75</i>	6,07	43,40	-
Hanseníase			
Número total	128	128	6 Dt
Normais	38 (29,7%)	46(35,9%)	-
Anormais	90 (70,3%)	82(64,1%)*	6 Dt
Não detectados	48	48	-
Detectados	42	34	-
<i>Média</i>	4,14	44,21*	-
<i>Desvio padrão</i>	2,13	5,74	-
<i>Mínimo</i>	0,50	20,20	-
<i>Máximo</i>	7,50	49,60	-
<i>Percentil 25</i>	2,55	41,30	-
<i>Mediana</i>	4,00	44,85	-
<i>Percentil 75</i>	5,45	48,61	-

Na análise da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis foram excluídos os nervos cujos potenciais de ação muscular composto não foram detectados.

VC: velocidade de condução. Dt: dispersão temporal.

*diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

Nos pacientes com HNPP houve redução da amplitude em 58.6% e redução da VC em 89.6%. O percentual com alteração da VC foi significativamente superior no grupo HNPP (89.6% > 64.1%, $p < 0.001$). Em relação às médias das variáveis dos ECN, houve diferença significativa entre HNPP e hanseníase na VC (mais acentuadamente reduzidas na HNPP, $p < 0.001$). Dispersão temporal foi observada por seis vezes nos pacientes com hanseníase e uma vez naqueles com HNPP.

4.3.8 Nervo sural

Considerando-se as alterações pesquisadas, o nervo sural mostrou-se com um ou mais parâmetros alterados em 72.1% do total de vezes avaliado nos pacientes com hanseníase e 61.7% nos pacientes com HNPP (teste do $\chi^2 = 1.46$, $p = 0.23$). O PAS não foi detectado cinco vezes (8.3%) na HNPP e por 74 vezes (60.6%) na hanseníase.

Tabela 24 - Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase quanto aos resultados do estudo neurofisiológico do nervo sural

N. sural	HNPP		Hanseníase	
	n	%	n	%
Normais	23	38.3%	34	27.9%
Anormais	37	61.7%	88	72.1%
Total	60	100%	122	100%

n: número de nervos

Na hanseníase, o nervo sural mostrou-se alterado na amplitude em 70.5% do total de vezes avaliado e na VC em 63.1%. Nos pacientes com HNPP, a amplitude esteve alterada em 21.7% e a VC em 61.7%. A amplitude esteve significativamente mais frequentemente alterada nos pacientes com hanseníase (70.5% > 21.70%, $p < 0.001$).

Em relação às médias das variáveis dos ECN, houve diferença significativa entre HNPP e hanseníase na amplitude (mais reduzida na hanseníase, $p = 0.043$). Houve referência à dispersão temporal por duas vezes na hanseníase e uma vez na HNPP.

Tabela 25 - Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo sural

Parâmetros	Amplitude	VC	BC/Dt
HNPP			
Número total	60	60	1 Dt
Normais	47 (78,3%)	23 (38,3%)	-
Anormais	13 (21,7%)*	37 (61,7%)	1 Dt
Não detectados	5	5	-
Detectados	8	32	-
<i>Média</i>	3,99*	35,24	-
<i>Desvio padrão</i>	1,15	3,54	-
<i>Mínimo</i>	2,30	28,10	-
<i>Máximo</i>	5,36	39,70	-
<i>Percentil 25</i>	3,65	33,70	-
<i>Mediana</i>	4,05	35,90	-
<i>Percentil 75</i>	5,00	37,80	-
Hanseníase			
Número total	122	122	2 Dt
Normais	36 (29,5%)	45 (36,9%)	-
Anormais	86 (70,5%)*	77 (63,1%)	2 Dt
ND	74	74	-
Detectados	12	3	-
<i>Média</i>	2,42*	36,37	-
<i>Dp</i>	1,79	3,02	-
<i>Mínimo</i>	0,50	34,10	-
<i>Máximo</i>	5,30	39,80	-
<i>Percentil 25</i>	0,63	34,10	-
<i>Mediana</i>	2,45	35,20	-
<i>Percentil 75</i>	4,10	39,80	-

Na análise da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis foram excluídos os nervos cujos potenciais de ação muscular composto não foram detectados.

VC: velocidade de condução. Dt: dispersão temporal.

* diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

4.3.9 Nervo fibular superficial

Considerando as alterações pesquisadas, o nervo fibular superficial mostrou-se alterado em um ou mais parâmetros em 76.3% do total de vezes avaliado nos pacientes com hanseníase e 43.6% naqueles com HNPP (teste do $\chi^2 = 8.73$, $p=0.003$).

Tabela 26 - Distribuição dos pacientes com HNPP e hanseníase quanto aos resultados do estudo neurofisiológico do nervo fibular superficial

N. fibular superficial	HNPP		Hanseníase	
	n	%	n	%
Normais	22	56.4%	28	23.7%
Anormais*	17	43.6%	90	76.3%
Total	39	100%	118	100%

n: número de nervos. *diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

O PAS não foi detectado quatro vezes (10.2%) na HNPP e 78 vezes (66.1%) na hanseníase. Na HNPP, houve alteração da VC em 43.6% e da amplitude em 33.3% dos nervos. Na hanseníase houve alteração da VC em 69.5% e da amplitude em 76.3% dos nervos avaliados. A amplitude (76.3% > 33.3%, $p < 0.001$) e a VC (69.5% > 43.6%, $p = 0.004$) foram mais frequentemente alteradas na hanseníase. Em relação às médias das variáveis dos ECN, houve diferença significativa entre HNPP e hanseníase na amplitude (mais reduzida na hanseníase, $p = 0.012$). Houve descrição de dispersão temporal por uma vez na hanseníase e nenhuma vez na HNPP.

Tabela 27 - Análise dos parâmetros neurofisiológicos do nervo fibular superficial

Parâmetros	Amplitude	VC	Dt
HNPP			
Número total	39	39	0
Normais	26 (66,7%)	22 (56,4%)	-
Anormais	13 (33,3%)*	17 (43,6%)*	0
Não detectados	4	4	-
Detectados	9	13	-
<i>Média</i>	3,46*	36,14	-
<i>Desvio padrão</i>	0,65	3,42	-
<i>Mínimo</i>	2,40	27,60	-
<i>Máximo</i>	4,60	39,80	-
<i>Percentil 25</i>	3,075	34,90	-
<i>Mediana</i>	3,51	37,10	-
<i>Percentil 75</i>	3,75	37,80	-
Hanseníase			
Número total	118	118	1 Dt
Normais	28 (23,7%)	36 (30,5%)	-
Anormais	90 (76,3%)*	82(69,5%)*	1 Dt
Não detectados	78	78	-
Detectados	12	4	-
<i>Média</i>	2,21*	35,01	-
<i>Desvio padrão</i>	1,31	5,11	-
<i>Mínimo</i>	0,80	27,56	-
<i>Máximo</i>	4,30	38,80	-
<i>Percentil 25</i>	1,03	29,65	-
<i>Mediana</i>	1,80	36,85	-
<i>Percentil 75</i>	3,40	38,55	-

Na análise da média, desvio padrão, mínimo, máximo e percentis foram excluídos os nervos cujos potenciais de ação muscular composto não foram detectados.

VC: velocidade de condução. Dt: dispersão temporal.

*diferença significativa entre HNPP e hanseníase.

4.3.10 Determinando os nervos mais acometidos

Nos pacientes com hanseníase, os nervos mais alterados, em ordem de frequência, foram: ulnar sensitivo (76.6% de anormais), fibular superficial (76.3%), sural (72.1%), ulnar motor (64.3%), mediano sensitivo (64.2%), radial superficial (60.9%), fibular profundo (59.2%). O nervo tibial posterior (46.6%) e o nervo mediano motor (39.8%) foram os menos acometidos na hanseníase.

Nos pacientes com HNPP, os nervos mais alterados, em ordem de frequência, foram: ulnar motor (98.3% de nervos anormais), ulnar sensitivo (89.6%), fibular profundo (83.1%), mediano sensitivo (82.8), mediano motor (80.7%), sural (61.7%), tibial posterior (56.6%) e radial superficial (52.9%). O menos acometido foi o nervo fibular superficial (43.6%).

Tabela 28 – Frequência de anormalidade de cada nervo estudado na hanseníase e na HNPP

Hanseníase		HNPP	
Nervos	Anormais (%)	Nervos	Anormais (%)
Ulnar sensitivo	76.6	Ulnar motor	98.3
Fibular superficial	76.3	Ulnar sensitivo	89.6
Sural	72.1	Fibular profundo	83.1
Ulnar motor	64.3	Mediano sensitivo	82.8
Mediano sensitivo	64.2	Mediano motor	80.7
Radial superficial	60.9	Sural	61.7
Fibular profundo	59.2	Tibial posterior	56.6
Tibial posterior	46.6	Radial superficial	52.9
Mediano motor	39.8	Fibular superficial	43.6

Os nervos que apresentaram diferença significativa entre HNPP e hanseníase em relação ao percentual de anormalidade foram: mediano motor, ulnar motor e mediano sensitivo ($p < 0.001$, maior porcentagem de anormais na HNPP), fibular profundo ($p < 0.003$, maior porcentagem de anormais na HNPP), fibular superficial ($p = 0.003$, maior porcentagem de anormais na hanseníase) e ulnar sensitivo ($p = 0.03$, maior porcentagem de anormais na HNPP).

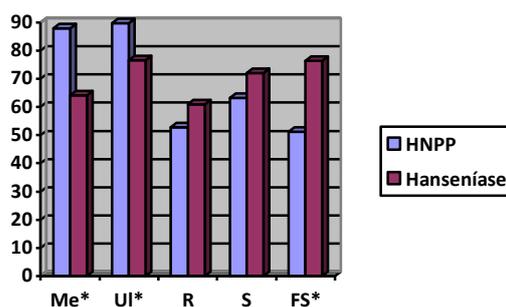


Gráfico 1 – Percentagens de anormalidade da condução sensitiva dos nervos mediano, ulnar, radial, sural e fibular superficial na HNPP e hanseníase (*há diferença significativa $p < 0,05$).

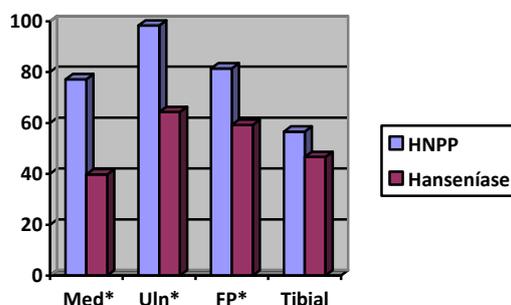


Gráfico 2 – Percentagens de anormalidade da condução motora dos nervos mediano, ulnar, fibular profundo e tibial posterior na HNPP e hanseníase (*há diferença significativa $p < 0,05$).

4.3.11 Análise das variáveis da condução nervosa

As variáveis mais frequentemente alteradas na HNPP, em ordem decrescente, foram: VC do nervo ulnar motor no segmento do cotovelo (98.3% de respostas anormais), VC do nervo ulnar sensitivo (89.6%), VC do nervo mediano sensitivo (82.8%), LD do nervo mediano motor (80.7%), latência mínima da onda F do nervo fibular profundo (62.3%), VC do nervo sural (61.7%), amplitude do nervo ulnar sensitivo (58.6%), LD dos nervos ulnar motor e fibular profundo (57.6% de anormais em cada nervo), amplitude do nervo mediano sensitivo (56.9%), VC do nervo fibular profundo no segmento da perna (56.0%), VC do nervo radial superficial (52.9%). Na hanseníase, as variáveis mais frequentemente alteradas foram:

amplitude do nervo fibular superficial (76.3%), amplitude do nervo sural (70.5%), amplitude do nervo ulnar sensitivo (70.3%), VC do nervo fibular superficial (69.5%), VC do nervo ulnar sensitivo (64.1%), VC do nervo sural (63.1%), amplitude do nervo radial sensitivo (61.0%), amplitude do nervo mediano sensitivo (57.7%), amplitude do nervo fibular profundo (58.6%), VC do nervo ulnar motor no segmento do cotovelo (57.5%), VC do nervo mediano sensitivo (51.1%).

Comparando os percentuais de anormalidade das variáveis da condução nervosa, as que mostraram diferença significativa entre os pacientes com HNPP e hanseníase foram: (1) variáveis mais frequentemente alteradas na HNPP: LD dos nervos mediano motor, ulnar motor e fibular profundo, VC do nervo ulnar motor no segmento do cotovelo, do nervo fibular profundo no segmento da perna, do nervo tibial posterior e dos nervos mediano e ulnar sensitivos, onda F do nervo fibular profundo; (2) variáveis mais frequentemente alteradas na hanseníase: amplitudes dos nervos ulnar motor, fibular profundo, tibial posterior, radial superficial, sural e fibular superficial, VC do nervo fibular superficial.

Tabela 29 - Variáveis da condução nervosa com diferença significativa entre os pacientes com HNPP e hanseníase comparando os percentuais de anormais

Variáveis	HNPP % anormais	Hanseníase % anormais	Odds ratio IC: 95%	
Mediano motor LD	80.7	25.9	11.98(5.62-25.53)	p<0,001
Ulnar motor LD	57.6	39.3	2.10(1.13-3.89)	p=0,02
Ulnar motor Amp	0,0	25.0	40.04(2.41-665.09)	p<0,001
Ulnar motor VC 2-3	98.3	57.5	41.45(5.57-308.41)	p<0,001
Fib. profundo LD	57.6	28.9	3.40(1.81-6.37)	p<0,001
Fibular prof. Amp	30.5	58.6	3.22(1.69-6.15)	p<0,001
Fibular prof. VC 1-2	56.0	34.7	2.33(1.26-4.33)	p=0,007
Fib. profundo OF	62.3	43.3	2.15 (1.11-4.18)	p=0,04
Tibial Amp	3.8	35.3	13.9 (3.24-59.82)	p<0,001
Tibial VC	35.8	18.8	2.42(1.18-4.95)	p=0,01
Mediano sens. VC	82.8	51.1	4.59 (2.15-9.81)	p<0,001
Ulnar sens. VC	89.6	64.1	4.85(1.94-12.20)	p<0,001
Radial superf. Amp	23.5	61.0	5.08(2.13-12.14)	p<0,001
Sural Amp	21.7	70.5	7.17(3.55-14.46)	p<0,001
Fibular sup. Amp	33.3	76.3	6.42(2.91-14.15)	p<0,001
Fibular sup. VC	43.6	69.5	2.95(1.40-6.21)	p=0,004

Foram considerados como anormais os valores obtidos alterados em relação aos limites da normalidade e os não detectados (inexcitáveis). Utilizado teste do X^2 ou o teste exato do χ^2 . LD: latência distal; Amp: amplitude; VC: velocidade de condução; OF: latência mínima da onda F; 1-2: segmento da perna; 2-3: segmento do cotovelo.

Analisando os valores das médias das respostas detectadas anormais em relação aos limites da normalidade, as variáveis do estudo da condução nervosa que mostraram diferença mais significativa ($p < 0,001$) entre HNPP e hanseníase foram: VC do nervo ulnar motor no segmento do antebraço e amplitude do nervo radial superficial (mais reduzidas na hanseníase); VC dos nervos mediano e ulnar sensitivos (mais reduzidas na HNPP). As variáveis que mostraram diferença significativa ($p < 0,05$) foram: VC do nervo mediano motor no segmento do antebraço e do braço, VC do nervo ulnar motor no segmento acima do cotovelo, latências mínimas da onda F dos nervos ulnar e tibial posterior, amplitudes dos nervos sural e fibular superficial (mais alteradas na hanseníase).

Tabela 30 – Variáveis da condução nervosa com diferença significativa entre os pacientes com HNPP e hanseníase, comparando as médias das respostas detectadas alteradas em relação aos limites da normalidade

Variáveis	HNPP		Hanseníase		Significância
	(n)	Média ± Dp/mín.-máx.	(n)	Média ± Dp/mín.-máx.	
Mediano motor VC12	(19)	45,15 ± 4,20/35,0-48,4	(26)	41,56 ± 5,15/32,9-48,7	p=0,017
Mediano motor VC23	(12)	45,59 ± 3,47/37,3-49,3	(14)	41,69 ± 4,33/32,4-47,6	p=0,020
Ulnar motor VC12	(21)	47,57 ± 3,53/43,4-49,5	(32)	39,33 ± 8,01/23,5-49,5	p<0,001
Ulnar motor VC34	(14)	45,02 ± 3,24/41,3-48,6	(31)	38,85 ± 11,10/6,5-49,8	p=0,007
Ulnar OF	(18)	36,04 ± 3,20/33,0-45,9	(35)	39,40 ± 6,32/33,1-55,3	p=0,013
Tibial post. OF	(15)	61,05 ± 2,09/58,1-64,1	(13)	67,91 ± 9,70/58,7-90,9	p=0,027
Mediano sens. VC	(48)	37,08 ± 8,50/16,3-48,9	(42)	42,85 ± 5,12/26,1-49,6	p<0,001
Ulnar sens. VC	(51)	38,31 ± 7,06/20,8-49,2	(34)	44,21 ± 5,74/20,2-49,6	p<0,001
Radial superf. Amp	(8)	11,40 ± 1,58/8,9-13,4	(44)	6,30 ± 3,99/0,7-14	p< 0,001
Sural Amp	(10)	3,99 ± 1,15/2,3-5,4	(12)	2,42 ± 1,79/3,5-4,1	p=0,043
Fibular superficial Amp	(9)	3,46 ± 0,65/2,4-4,6	(12)	2,20 ± 1,31/0,8-4,3	p=0,012

Nota: utilizado o teste t de student para amostras independentes.

n: número de respostas detectadas anormais em relação aos limites da normalidade; Dp: desvio padrão; LD: latência distal; Amp: amplitude; VC: velocidade de condução; OF: latência mínima da onda F; 1-2: primeiro segmento distal do nervo (antebraço); 2-3: segundo segmento avaliado do nervo mediano (fossa cubital-axila); 3-4: terceiro segmento avaliado do nervo ulnar (acima do cotovelo-axila).

As variáveis que mostraram maior área sob a curva ROC (área maior que 80% ou 0.8) e, portanto, com maior capacidade de diferenciar as duas doenças foram: VC do nervo ulnar motor no segmento do antebraço e amplitude do nervo radial superficial. Conforme padronização na realização dos cálculos dos valores preditivos de acordo com a relação significante entre HNPP e hanseníase, o valor preditivo positivo (VPP) é a probabilidade de que um valor maior que o ponto ótimo

seja a doença com maior valor e o valor preditivo negativo (VPN) é a probabilidade de que um valor menor que o ponto ótimo seja a doença com o menor valor.

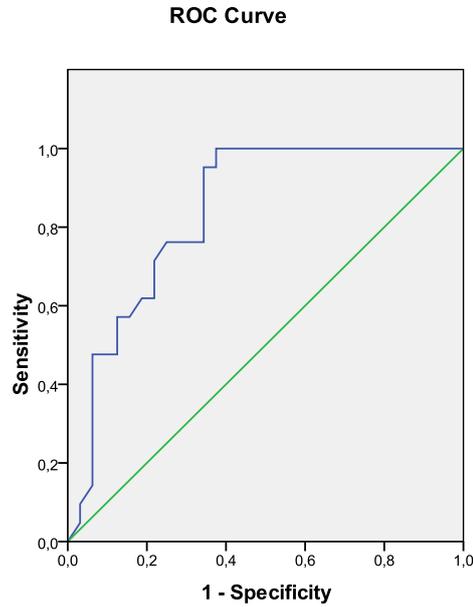
Avaliando a VC do nervo ulnar motor no antebraço, se um valor menor que 43.90 m/s, a probabilidade de o indivíduo ter hanseníase é de 95.5% (I.C.95%: 77.2-99.9) e a probabilidade de que um valor igual ou acima desse ponto seja de um paciente com HNPP é de 63.3% (I.C.95%: 43.9-80.1), com S_E de 95.2% e E_S de 65.6%. Quanto à amplitude do nervo radial superficial, tendo um valor menor que 8.85 μ V, a probabilidade de que seja de um paciente com hanseníase é de 100.0% (I.C.95%: 89.4-100) e um valor igual ou maior a probabilidade de que seja de um paciente com HNPP é de 44.4% (I.C.95%: 21.5-69.4), com S_E de 100.0% e E_S de 75.0%.

Tabela 31 – Curva ROC e valores preditivos das variáveis que mostraram diferença significativa entre os pacientes com HNPP e hanseníase

Variável	Área %/I.C.95%/p	Cut-off	S_E %/ E_S %	VPP/I.C.95%	VPN/I.C.95%	
Mediano motor VC 1-2	70,7/55,0-86,5/p=0,02	43,18 m/s	84,2/57,7	59,3/38,8-77,6	83,3/58,6-96,4	HNPP>H
Mediano motor VC 2-3	77,4/59,0-95,8/p=0,01	43,40 m/s	83,3/64,3	66,7/38,4-88,4	81,8/48,2-97,7	HNPP>H
Ulnar motor VC 1-2	83,9/73,3-94,5/p<0,001	43,90 m/s	95,2/65,6	63,3/43,9-80,1	95,5/77,2-99,9	HNPP>H
Ulnar motor VC 3-4	65,7/50,0-81,3/p=0,195	43,95 m/s	71,4/61,3	45,5/24,4-67,8	82,6/61,2-95,1	HNPP>H
Ulnar onda F	67,1/52,3-81,7/p=0,04	35,45 ms	68,6/61,1	77,4/58,0-90,4	50,0/28,2-71,8	HNPP<H
Tibial post. onda F	74,9/55,8-93,9/p=0,02	62,8 ms	61,5/80,0	72,4/39,1-94,0	70,6/44,0-89,9	HNPP<H
Mediano sens. VC	69,8/58,8-80,7/p=0,002	40,80 m/s	79,5/58,3	60,8/46,2-74,2	77,8/60,8-89,9	HNPP<H
Ulnar sens. VC	77,3/67,2-87,5/p<0,001	40,15 m/s	85,3/56,9	56,9/42,3-70,7	85,3/69,0-95,1	HNPP<H
Radial superf. Amp	85,1/74,6-95,4/p=0,002	8,85 μ V	100/75	44,4/21,5-69,4	100,0/89,4-100	HNPP>H
Sural Amp	76,6/55,7-97,5/p=0,049	3,60 μ V	75,0/58,3	60,0/26,3-87,8	80,0/44,4-97,5	HNPP>H
Fibular superf. Amp	77,6/55,7-97,5/p=0,04	2,90 μ V	87,5/66,7	63,6/30,8-89,1	88,9/51,7-99,7	HNPP>H

HNPP: neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão; H: Hanseníase; Área: porcentagem da área sob a curva ROC; I.C.: intervalo de confiança; S_E : sensibilidade; E_S : especificidade; LD: latência distal; Amp: amplitude; VC: velocidade de condução; OF: latência mínima da onda F; 1-2: primeiro segmento distal do nervo; 2-3: segundo segmento do nervo; 3-4: terceiro segmento do nervo, acima do cotovelo; ms: milissegundos; m/s: metros/segundo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

Figura 1 - Curva ROC da VC do nervo ulnar motor no antebraço



Area Under the Curve

Test Result Variable(s):Um VC12

Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,839	,054	,000	,733	,945

Ponto ótimo = 43,90

Sensibilidade = 95,2% Especificidade = 65,6%

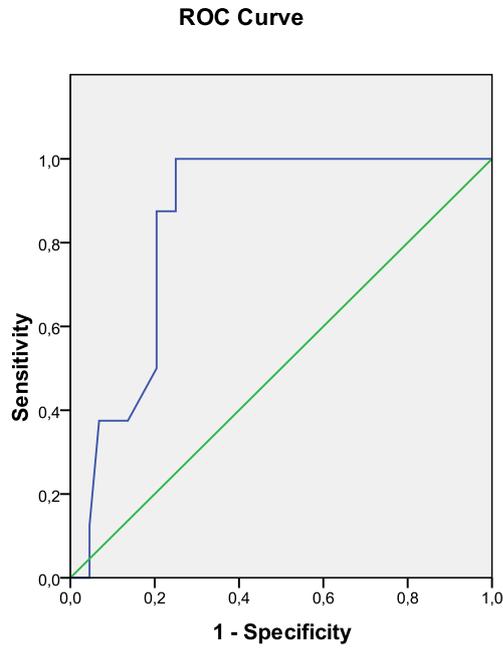
Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s):Um VC12

Positive if Greater Than or Equal To	Sensitivity	1 - Specificity
22,500	1,000	1,000
24,150	1,000	,969
26,515	1,000	,938
29,565	1,000	,906
31,100	1,000	,875
31,650	1,000	,844
32,050	1,000	,813
32,200	1,000	,781
32,400	1,000	,750
32,900	1,000	,719
34,040	1,000	,688
35,540	1,000	,656
36,550	1,000	,625
37,450	1,000	,594
38,250	1,000	,563
39,200	1,000	,531
40,150	1,000	,500

40,500	1,000	,469
41,050	1,000	,438
42,050	1,000	,406
43,050	1,000	,375
43,600	,952	,375
43,900	,952	,344
44,150	,905	,344
44,450	,810	,344
44,650	,762	,344
44,750	,762	,313
44,805	,762	,281
45,005	,762	,250
45,350	,714	,219
45,550	,667	,219
46,050	,619	,219
46,650	,619	,188
46,925	,571	,156
47,225	,571	,125
47,450	,524	,125
47,525	,476	,125
47,575	,476	,094
47,800	,476	,063
48,400	,381	,063
48,850	,333	,063
48,950	,286	,063
49,090	,190	,063
49,340	,143	,063
49,750	,095	,031
55,000	,048	,031
61,000	,000	,000

Figura 2 - Curva ROC da amplitude do nervo radial superficial



Area Under the Curve

Test Result Variable(s):RAD

Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,851	,053	,002	,747	,954

8,85 SENS 100,0% ESP 75%

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s):RAD

Positive if Greater Than or Equal To	Sensitivity	1 - Specificity
-,3000	1,000	1,000
,8800	1,000	,977
1,0800	1,000	,955
1,1500	1,000	,932
1,5000	1,000	,909
1,8500	1,000	,886
1,9500	1,000	,864
2,2500	1,000	,818
2,8500	1,000	,773
3,2500	1,000	,750
3,4500	1,000	,727
3,8000	1,000	,682

4,1000	1,000	,659
4,2500	1,000	,636
4,5500	1,000	,614
4,9000	1,000	,568
5,0500	1,000	,545
5,2500	1,000	,500
5,4500	1,000	,477
5,5500	1,000	,455
5,8000	1,000	,432
6,2000	1,000	,409
6,5500	1,000	,386
7,1000	1,000	,364
7,6500	1,000	,341
8,2500	1,000	,318
8,7500	1,000	,295
8,8500	1,000	,250
9,4500	,875	,250
10,1000	,875	,227
10,2500	,875	,205
10,5000	,750	,205
10,8000	,625	,205
10,9500	,500	,205
11,5000	,375	,136
12,0500	,375	,091
12,5500	,375	,068
13,2000	,125	,045
13,7000	,000	,045
14,9000	,000	,023
16,8000	,000	,000

Quanto maiores as áreas das curvas ROC, os VPP e os VPN, maiores as chances de acerto do diagnóstico. Quanto mais a curva se aproxima do canto superior esquerdo do diagrama, maior a área sob a curva e maior exatidão tem o teste. E quanto mais estreitos os intervalos de confiança mais precisa é a estimativa. Essas variáveis tiveram boa acurácia com os respectivos pontos de corte (43.9 m/s e 8.85 μ V) em diferenciar as duas doenças, mas somente para afirmar que há maior chance de ser de um paciente com hanseníase se os valores encontrados da VC do nervo ulnar no segmento do antebraço e da amplitude do nervo radial superficial forem menores que os pontos de corte. Se os valores encontrados forem iguais ou maiores que os pontos de corte não houve boa evidência de acurácia na diferenciação e tanto podem ser de um paciente com HNPP como de um paciente com hanseníase. Esses pontos de corte estão de acordo com os valores mínimos alterados: a VC do nervo ulnar no segmento do antebraço teve valor mínimo

alterado de 43.4 m/s na HNPP e de 23.5 m/s na hanseníase e a amplitude do nervo radial superficial teve valor mínimo alterado de 8.9 μ V na HNPP e de 0.7 μ V na hanseníase.

Como o diagnóstico diferencial entre as duas doenças é difícil quando há evidências de alentecimento focal da condução nos ECN, separamos os pacientes com hanseníase em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de alentecimento focal de, pelo menos, um nervo ulnar no segmento do cotovelo. O grupo de pacientes com hanseníase e alentecimento focal consistiu em 44 pacientes com idade média de início do quadro clínico de 45.5 ± 13.7 anos, mínimo de 15 e máximo de 76 anos, tempo médio de evolução de 38.8 ± 46.0 meses, mínimo de um mês e máximo de 204 meses (17 anos), idade da avaliação em média aos 49.7 ± 12.7 anos, mínimo de 23 e máximo de 79 anos. Desses pacientes, 21 apresentavam a forma multibacilar, treze pacientes a forma paucibacilar, oito pacientes a forma neural pura e dois pacientes mostravam quadro sequelar.

O grupo de pacientes com hanseníase sem alentecimento focal compreendeu 34 pacientes com idade média de início do quadro clínico de 42.9 ± 13.8 anos, mínimo de 17 e máximo de 67 anos, tempo médio de evolução de 42.1 ± 51.3 meses, mínimo de um mês e máximo de 240 meses (20 anos), idade da avaliação em média aos 46.4 ± 13.6 anos, mínimo de 19 e máximo de 73 anos. Desses pacientes, dezessete apresentavam a forma multibacilar, onze pacientes a forma paucibacilar e seis pacientes a forma neural pura.

Na condução nervosa motora, as porcentagens de potenciais não-detectados dos nervos mediano, ulnar e tibial posterior foram maiores no grupo de pacientes com hanseníase sem alentecimento focal que nos pacientes com hanseníase e alentecimento focal (8.5%, 10.9%, 8.3% versus 1.2%, 3.6%, 4.3%, respectivamente). A porcentagem de não-detectados do nervo fibular comum foi maior no grupo de pacientes com alentecimento focal (15.0% versus 11.5%). Na condução nervosa sensitiva, a porcentagem de potenciais não-detectados dos nervos sural e fibular superficial foi semelhante nos dois grupos de pacientes com hanseníase: focal versus não-focal (68.1%, 69.6% versus 53.8%, 64.0%, respectivamente). A porcentagem de não-detectados dos nervos radial superficial, mediano e ulnar sensitivos foi maior no grupo de hanseníase com alentecimento focal (32.7%, 28.7%, 53.4% versus 22.0%, 12.7%, 17.0%, respectivamente). No grupo de pacientes com hanseníase sem alentecimento focal, a velocidade de

condução do nervo ulnar motor nos segmentos do antebraço e do braço mostraram redução somente uma vez em cada segmento, em nervos diferentes (44.0 m/s e 40.0 m/s, nos segmentos do antebraço e acima do cotovelo, respectivamente).

As variáveis que mostraram diferença significativa entre o grupo de hanseníase focal e HNPP, comparando as médias das respostas detectadas alteradas em relação aos limites da normalidade, foram: LD do nervo mediano e onda F do nervo ulnar (mais acentuadamente aumentadas na HNPP), VC do nervo ulnar sensitivo (mais acentuadamente reduzida na HNPP), VC dos nervos mediano motor e ulnar motor no segmento do antebraço, amplitudes dos nervos radial superficial e fibular superficial (mais acentuadamente reduzidas na hanseníase).

Tabela 32 – Variáveis com diferença significativa entre HNPP and hanseníase com alentecimento focal, comparando as respostas detectadas alteradas em relação aos limites da normalidade

Variável	HNPP	Hanseníase focal	p
	(n) Média ± Dp/mín-máx	(n) Média ± Dp/mín-máx	
Mediano motor LD (ms)	(46) 5,79 ± 1,86/ 4,1-12,0	(26) 5,11 ± 1,85/ 3,7-12,9	p=0,05
Mediano VC 1-2 (m/s)	(19) 45,15±4,20/34,6-48,4	(25) 42,05±3,95/32,9-48,7	p=0,05
Ulnar motor VC 1-2 (m/s)	(21) 47,57 ± 3,53/ 43,4-49,5	(31)38,87 ± 6,86/ 23,5-49,5	p=0,001
Ulnar onda F (ms)	(18) 36,04±3,20/ 33,0- 45,9	(33) 39,98 ± 5,99/ 33,1- 46,9	p=0,05
Ulnar sens. VC (m/s)	(51) 38,31 ± 7,06/20,8-49,2	(22)44,08 ± 5,36/20,2-49,6	p=0,04
Radial superf. Amp. (µV)	(8) 11,40 ± 1,58/8,9 -13,0	(27) 6,64 ± 6,31/ 0,7-10,2	p=0,003
Fibular sup. Amp. (µV)	(8) 3,46 ± 0,65/2,4-4,6	(6) 1,44 ± 0,83/0,9-3,1	p=0,03

Utilizado o teste de Mann-Whitney. n: número de respostas detectadas anormais em relação aos limites da normalidade .Dp: desvio padrão. LD: latência distal. VC: velocidade de condução. Amp: amplitude. 1-2: segmento do antebraço.

As variáveis que mostraram maior área sob a curva ROC (área maior que 80% ou 0.8) foram: VC do nervo ulnar motor no segmento do antebraço, VC do nervo ulnar sensitivo, amplitudes dos nervos radial superficial e fibular superficial. As variáveis VC do nervo ulnar no segmento do antebraço e a amplitude do nervo radial superficial tiveram achados semelhantes ao estudo anterior com todos os pacientes com hanseníase. Contudo, os intervalos de confiança dos valores preditivos da amplitude do nervo fibular superficial não foram estatisticamente significativos (muito amplos) e, portanto, com pouca confiabilidade. A variável VC do nervo ulnar sensitivo teve acurácia com o respectivo ponto de corte em diferenciar as duas doenças, mas somente para afirmar que há maior chance de ser de um paciente

com HNPP se a VC do nervo ulnar sensitivo for menor que o ponto de corte (41.8 m/s). Contudo, a VC do nervo ulnar sensitivo teve valor mínimo alterado na HNPP de 20.8 m/s e de 20.2 m/s na hanseníase. Assim, um valor abaixo do ponto de corte pode ser encontrado no exame neurofisiológico nas duas doenças.

Tabela 33 – Curva ROC, valores preditivos das variáveis da condução nervosa com diferença significativa entre HNPP e hanseníase com alentecimento focal

Variáveis	Área %/I.C.95%/p	Cut-off	S _E %/E _S %	VPP/I.C.95%	VPN/I.C.95%	
Mediano motor LD	73,9/51,1-96,8/p=0,037	4,70 ms	78,9/80,0	88,2/ 63,6-98,5	66,7/ 34,9-90,1	HNPP>H
Mediano motor VC1-2	72,6/51,7-93,6/p=0,051	44,35 m/s	75,0/71,4	69,2/ 38,6-90,9	76,9/ 46,2-95,0	HNPP>H
Ulnar motor VC1-2	93,8/83,6-100/p=0,001	42,05 m/s	100,0/88,3	80,0/ 44,4-97,5	100,0/ 69,2-100,0	HNPP>H
Ulnar onda F	73,0/53,5-92,5/p=0,049	34,70 ms	86,7/54,5	72,2/ 46,6-90,3	75,0/ 34,9-96,8	HNPP<H
Ulnar sens. VC	86,6/73,1-100,0/p=0,004	41,80 m/s	85,7/73,9	50,0/ 21,1-78,9	94,4/ 72,7-99,9	HNPP<H
Radial superf. Amp.	87,5/74,6-100/p=0,029	8,85 µV	100,0/75,0	57,1/ 18,4-90,1	100,0/ 66,4-100,0	HNPP>H
Fibular superf. Amp.	100,0/100-100/p=0,034	2,35 µV	100,0/100,0	100,0/39,8-100,0	100,0/ 29,2-100,0	HNPP>H

HNPP: neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão; H: Hanseníase; Área: porcentagem da área sob a curva ROC; I.C.: intervalo de confiança; S_E: sensibilidade; E_S: especificidade; LD: latência distal; Amp: amplitude; VC: velocidade de condução; OF: latência mínima da onda F; 1-2: segmento do antebraço; m/s: metros por segundo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

5 DISCUSSÃO

5.1 Análise clínica

No grupo de pacientes com HNPP, houve indivíduos de diversas faixas etárias na avaliação inicial, variando de seis a 77 anos, média de 32 anos. Como na grande maioria dos estudos (PAREYSON et al., 1996; LESSEN et al., 1998; KUMAR; COLE; PARRY, 1999; LI et al., 2004), a idade com que os pacientes com HNPP procuram auxílio médico é muito variável, sendo a média de idade muito semelhante. No grupo de pacientes com hanseníase, a idade média na avaliação inicial foi de 48.4 anos, com extremos de dezenove a 78 anos, semelhante aos achados de Ghiglione et al. (2004) e Cabalar et al. (2014). Côrrea et al. (2012) e Capadia et al. (2010) encontraram idade da avaliação mais precoce na hanseníase, aos quatro e aos doze anos, respectivamente. Na hanseníase, a idade média de avaliação é mais variável entre os estudos, mas geralmente mais tardia que na HNPP.

A idade média de início do quadro clínico nos nossos pacientes com HNPP foi de 23.7 anos, variando de cinco a 76 anos, mediana de vinte anos. Assim, 50% dos pacientes tinham até vinte anos quando iniciaram os primeiros sintomas, semelhante aos achados de Gouider et al. (1995), Lessen et al. (1998), Mouton et al. (1999) e Li et al. (2004). Os resultados dos diversos trabalhos são muito semelhantes, mostrando que na grande maioria dos pacientes o início se dá nas três primeiras décadas de vida, observando-se, no entanto, grande variabilidade, com as primeiras manifestações ocorrendo nos dois extremos da vida. Os pacientes com hanseníase apresentaram em média 44.1 anos de idade no início do quadro clínico, variando de quinze a 76 anos, mediana de 44 anos. Nos nossos pacientes, a idade de início das manifestações clínicas também foi mais tardia nos pacientes com hanseníase, acontecendo na infância e adolescência na HNPP. Esse início mais tardio nos pacientes com hanseníase que naqueles com HNPP pode ser decorrente do período de incubação do bacilo, principalmente para as formas multibacilares que têm período mais longo. Não obstante, há descrição de casos de hanseníase também na infância. A detecção da hanseníase em menores de quinze anos indica uma transmissão ativa e recente da infecção na comunidade. No Brasil, houve uma

redução significativa do número de casos novos em menores de quinze anos ao longo dos últimos dezesseis anos (SCHNEIDER; FREITAS, 2018). Observa-se, no entanto, que há uma grande sobreposição entre as idades de início da neuropatia e as idades em que a atenção médica é procurada nas duas doenças, de tal forma que esses parâmetros não são úteis na distinção entre as duas neuropatias.

A grande variabilidade observada entre a idade de início do quadro clínico e a idade da avaliação inicial nos pacientes com HNPP provavelmente decorre do fato de que algumas manifestações iniciais sejam transitórias e pouco intensas, não motivando o paciente a procurar auxílio médico. Outra possível explicação seria a dificuldade em associar as manifestações clínicas com a HNPP, havendo demora em encaminhar o paciente a um centro terciário. Para os nossos pacientes com HNPP esse intervalo foi de, em média, 98 meses (aproximadamente oito anos) até a avaliação diagnóstica, variando de um mês a 55 anos, semelhante aos dados de Kumar, Cole e Parry (1999), que estudaram 21 pacientes de dez famílias e relataram que a duração dos sintomas até a avaliação diagnóstica variou de uma semana a cinquenta anos. Nos pacientes com hanseníase, o tempo entre o início das manifestações e o diagnóstico foi significativamente menor que na HNPP, em média, de 34.8 meses, variando de dois meses a 184 meses (aproximadamente quinze anos), semelhante aos achados de Jardim et al. (2003) e Cabalar et al. (2014). Esse longo intervalo provavelmente reflete uma baixa percepção/valorização dos achados pela população e um despreparo do sistema de saúde para conscientizar a população e de se capacitar para o diagnóstico. De qualquer maneira, esse é um dado que também não permite diferenciar a neuropatia da HNPP da neuropatia da hanseníase.

De acordo com nossos resultados, os homens predominaram entre os pacientes com hanseníase, semelhante aos estudos de Lima, Prata e Moreira (2008), de Côrrea et al. (2012), Croft et al. (1999) e Capadia et al. (2010). Peters e Eshiet (2002) relataram maior atraso no diagnóstico nas mulheres em alguns países, nas quais observaram maiores taxas de deformidades. Ainda assim, Figueiredo e Silva (2003) encontraram um aumento da hanseníase entre as mulheres. A proporção de mulheres entre os casos novos detectados nos países de maior incidência variou de 20.8% a 47.0% (WHO, 2016). A literatura apresenta resultados divergentes em relação à prevalência da hanseníase segundo o sexo, embora a maioria dos estudos refira um predomínio no sexo masculino (WHO, 2016).

Gaschignard et al. (2016) concluem que a idade e o sexo são dois fatores de risco independentes para a polarização da hanseníase. Homens que desenvolvem a hanseníase em idade mais avançada têm maior proporção de formas multibacilares quando comparados com indivíduos mais jovens afetados. Em nossa amostra de pacientes com HNPP, a proporção entre homens e mulheres foi muito semelhante: 54% de homens e 46% de mulheres, não havendo também diferença de gravidade. Marques et al. (2005), em estudo de 57 pacientes com CMT1A, encontraram uma distribuição por sexo próxima a 1:1, como esperado para uma doença autossômica dominante. Mouton et al. (1999) encontraram uma relação de 4:3 de homens para mulheres e um início significativamente mais precoce nos homens, de acordo com outros estudos da HNPP (VERHAGEN et al., 1993; RIZZUTO; MORETTO; GALIAZZO-RIZZUTO, 1993; MANGANELLI et al., 2013). À semelhança dos parâmetros estudados até o momento, a distribuição entre os sexos também não contribui para distinguir essas neuropatias, ainda que sejam dados populacionais importantes que demandam ações específicas de Saúde Pública.

Em nosso estudo, 24 dos 39 (61.5%) pacientes com HNPP, a manifestação clínica inicial foi fraqueza muscular indolor e pelo menos um episódio de paralisia aguda de nervo foi referido por dezoito pacientes (46%), semelhante aos achados de Lenssen et al. (1998) e Mouton et al. (1999). Dentre os dezoito pacientes com paralisia aguda, doze referiram algum fator precipitante para a ocorrência da paralisia, o que evidencia a importância também de fatores ambientais para o pleno desenvolvimento do fenótipo clínico perceptível na HNPP. Na hanseníase, somente um paciente referiu fator desencadeante. A grande maioria dos pacientes com hanseníase (43 pacientes – 55.1%) iniciou o quadro clínico com dormência caracterizada por déficit sensitivo. Quatorze pacientes (18%) iniciaram com dor, dezoito pacientes (23.1%) com parestesias e três pacientes com fraqueza muscular. A fraqueza muscular como manifestação inicial foi rara na hanseníase e durante a evolução esteve comumente associada a sintomas sensitivos. A história clínica de episódio de paralisia motora aguda e indolor sugere o diagnóstico da HNPP. Nas fases iniciais, predomina o comprometimento motor na HNPP e o déficit sensitivo na hanseníase. O déficit sensitivo acentuado com áreas de anestesia ao exame neurológico sugere a neuropatia hansênica, entretanto não foi um achado frequente nos nossos pacientes (11.5%).

Na hanseníase, além desses pacientes que iniciaram com dor, outros 34 pacientes referiram dor em algum momento durante a evolução da doença. Jardim et al. (2003) encontraram como sintoma inicial mais frequente a parestesia (55%), fraqueza muscular em 24%, dor em 12% e déficit sensitivo em 8% dos pacientes com a forma neural pura. Jardim et al. (2004) referiram que 42.1% dos pacientes apresentavam dor. No nosso estudo, seis pacientes com HNPP referiram dor como manifestação inicial, especialmente dor nos membros inferiores de evolução lenta e progressiva, algumas vezes com fator precipitante. Somente um deles desenvolveu paralisia aguda de nervo e os outros relataram fraqueza muscular crônica. Outros cinco pacientes referiram dormência (hipoestesia e/ou hipoalgesia) e quatro pacientes referiram parestesias como os sintomas iniciais. Além dos seis pacientes que referiram como sintoma inicial dor, outros três pacientes iniciaram o quadro clínico com fraqueza muscular subaguda ou crônica, mas relataram dor em algum momento da evolução. A dor nesses casos manifestou-se de forma focal, por exemplo, associada à neuropatia do fibular profundo, e também de forma mais difusa, como nos membros superiores ou inferiores relacionada com a posição ou esforço físico e outras vezes sem fator precipitante. Sintomas positivos como parestesias foram as ocorrências iniciais em quatro pacientes e doze deles referiram sintomas sensitivos posicionais em algum momento da evolução.

O sintoma dor é raramente relatado na HNPP e é mais comum nos episódios agudos de paralisias, mas pode ser a manifestação inicial, um componente da neuropatia crônica ou se manifestar com dor e parestesias sem paralisias recorrentes. Nossas observações corroboram a importância de considerar o diagnóstico de HNPP em pacientes que se apresentam com dor, mesmo em pacientes mais jovens, como ocorrido no nosso estudo. Na hanseníase, a dor é um sintoma mais comum, como manifestação inicial e também tardia, mais frequente que na HNPP. Contudo, os sintomas positivos como dor e parestesias não colaboraram com a diferenciação pois ocorreram nas duas doenças, de forma episódica e crônica.

A HNPP geralmente se caracteriza por paralisias recorrentes e não dolorosas de nervos (GOUIDER et al., 1995; MOUTON et al., 1999), sendo essa apresentação clássica encontrada em aproximadamente 70% dos pacientes (ANDREADOU et al., 1996; MOUTON et al. 1999; PAREYSON et al., 1996). Luigetti et al (2014) relataram mononeuropatias múltiplas recorrentes em apenas metade

dos pacientes e incluíram nos fenótipos atípicos da HNPP, como em outras séries (DEL COLLE et al., 2003; MOUTON et al., 1999; SESSA et al., 1997), pacientes com mononeuropatia progressiva crônica. Nós encontramos como manifestações atípicas da HNPP: dor no início ou durante a evolução, manifestação como polineuropatia sensitivo-motora crônica, polineuropatia sensitiva crônica e mononeuropatia múltipla crônica ou progressiva.

Um dos nossos pacientes iniciou quadro clínico com disgrafia acentuada e progressiva com diagnóstico de câimbra do escrivão, depois evoluiu com dores nos quatro membros. Lorenzoni et al. (2016) relataram um caso entre seus pacientes com HNPP no qual a manifestação clínica foi a câimbra do escrivão de início após paralisia do nervo ulnar. Câimbra do escrivão causada pela HNPP foi referida previamente por Straube et al. (1996) como demonstração de uma lesão ou parestesia de nervo periférico induzindo o desenvolvimento de distonia relacionada à tarefa. Uma vulnerabilidade especial do sistema motor para expressar movimentos involuntários após traumas periféricos foi também sugerida por Jankovic e Linden (1988). Iyer e Thirkannad (2010) descreveram o caso clínico de um paciente com distonia do quinto dedo da mão decorrente de uma neuropatia do nervo ulnar no cotovelo que teve melhora rápida e substancial, clínica e no estudo da condução nervosa, após descompressão cirúrgica. Na hanseníase não há descrição na literatura de distonia associada à neuropatia hansênica. Assim, na HNPP seria mais provável de encontrarmos distonia associada à neuropatia periférica.

Em nosso grupo de HNPP, 16 pacientes (41%) não tinham história familiar. Em estudos prévios, a porcentagem de casos esporádicos sem história familiar definida variou de vinte a 78% (REISECKER et al., 1994; INFANTE et al., 2001). Identificar os portadores é também complicado pelo fato de que aproximadamente 50% dos indivíduos com a deleção podem ser assintomáticos (INFANTE et al., 2001). Embora possa haver história familiar na hanseníase, por se tratar de uma doença infectocontagiosa, em nossos casos, poucos pacientes com hanseníase referiram tal associação, fazendo com que a presença de história familiar seja considerada um fator altamente sugestivo de HNPP. Acreditamos que o questionamento sobre a história familiar seja um dado obrigatório da anamnese nos dias atuais.

Quanto ao comprometimento das fibras finas na hanseníase, encontramos 48 pacientes (61.5%) com déficit de sensibilidade dolorosa com distribuição

intradérmica e dois pacientes com somente essa apresentação clínica. Estudos clínicos têm claramente demonstrado que fibras não mielinizadas são proeminentemente envolvidas na injúria dos nervos na hanseníase (VAN BRAKEL et al., 2005; SCOLLARD, 2008). Potenciais *near-nerve* captados de fibras de seis micrômetros de diâmetro podem estar anormais quando o estudo da condução convencional está normal (MARQUES et al., 2003). Envolvimento do sistema autonômico pode ser documentado em pacientes com a forma virchoviana pela medida da resposta simpática da pele e medidas da frequência cardíaca durante a respiração profunda (BROWN et al., 1996b). O teste de sudorese pode mostrar redução, particularmente na região da pele ou nervo afetado. Reflexos vasomotores, muscular ou cutâneo, que testam os nervos autonômicos de pequeno calibre não mielinizados, podem também estar anormais (WILDER-SMITH; WILDER-SMITH; NIRKKO, 2000; OOI; SRINIVASAN, 2004). As manifestações sensitivas com comprometimento das fibras de pequeno calibre são as predominantes na hanseníase, no entanto não são observadas em todos os pacientes. O déficit sensitivo de distribuição intradérmica foi observado em quatro dos nossos quatorze pacientes (28.6%) com a forma neural pura, em treze dos 24 pacientes (54.2%) com a forma paucibacilar da hanseníase (formas TT e DT), em trinta dos 38 pacientes (78.9%) com a forma multibacilar (formas DD, DV e VV) e em um paciente com quadro sequelar. A procura pelo déficit de sensibilidade com distribuição intradérmica é muito importante na avaliação do paciente, direcionando o diagnóstico para a hanseníase.

A maioria dos pacientes com HNPP da nossa amostra (26 pacientes, 66.7%) apresentaram quadro clínico, baseado na história clínica e exame neurológico, de mononeuropatia múltipla. Sete pacientes (17.9%) apresentaram mononeuropatia única, quatro pacientes polineuropatia sensitivo-motora crônica, um paciente polineuropatia sensitiva crônica e um paciente plexopatia braquial. Na amostra de Mouton et al. (1999) de 99 pacientes com HNPP, setenta pacientes (70.7%) se apresentaram com história típica de mononeuropatia focal simples ou múltipla. Pareyson et al. (1996) encontraram ao exame neurológico o padrão de mononeuropatia isolada ou múltipla na maioria dos casos (25 pacientes, 64%). Nos pacientes com hanseníase, o predomínio do padrão de mononeuropatia múltipla ao exame neurológico foi mais expressivo (67 pacientes, 85.8%), semelhante ao estudo de Jardim et al. (2003), que encontraram esse padrão em 61% dos pacientes,

mononeuropatia simples em 33% e apenas três pacientes com polineuropatia como a forma clínica. Kar et al. (2013) relataram esse padrão em oito dos dez pacientes avaliados e dois pacientes com padrão de polineuropatia. Jardim et al. (2004) observaram também a mononeuropatia múltipla como a apresentação mais frequente (78.9%), seguida pela mononeuropatia simples (10.5%) e polineuropatia (10.5%). Encontramos sete pacientes (9.0%) com polineuropatia sensitivo-motora ao exame neurológico, três pacientes (3.8%) com mononeuropatia e dois pacientes (2.6%) manifestando somente déficit sensitivo de distribuição intradérmica. Na hanseníase, Chaurasia et al. (2011) observaram mononeuropatia isolada como o padrão dominante em 21 pacientes com a forma paucibacilar da doença. Encontraram o padrão de mononeuropatia múltipla em seis pacientes paucibacilares e na maioria dos multibacilares.

O padrão de mononeuropatia múltipla foi a apresentação clínica predominante nas duas doenças como em estudos prévios da HNPP (PAREYSON et al., 1996; MOUTON et al., 1999) e da hanseníase (JARDIM et al., 2003; KAR et al., 2013; SANTOS et al., 2017). A mononeuropatia múltipla é um tipo de neuropatia periférica que compromete mais de um tronco nervoso com distribuição temporal e topográfica não uniforme. É uma síndrome com múltiplas etiologias e que pode se desenvolver em associação com várias doenças sistêmicas. Não é uma forma comum de neuropatia periférica e sua prevalência global é desconhecida (ZHANG et al., 2015). No nosso estudo, comparamos as características clínicas e neurofisiológicas de duas doenças, a HNPP e a hanseníase, que na maioria dos pacientes se manifestam com um quadro clínico de mononeuropatia múltipla e cujos estudos da condução nervosa mostram alentecimento focal em topografias muito semelhantes. Uma diferença importante entre a mononeuropatia múltipla da HNPP e da hanseníase foi a presença do déficit sensitivo de distribuição intradérmica, que foi observado em 39 dos 66 pacientes (59.1%) com mononeuropatia múltipla devido à hanseníase. Entretanto, nos treze pacientes com mononeuropatia múltipla decorrente da forma neural pura somente três pacientes (19.7%) mostravam déficit de sensibilidade intradérmico. A fraqueza muscular de predomínio distal e assimétrica foi observada frequentemente nos pacientes nas duas doenças, enquanto a fraqueza proximal, de membros superiores e/ou inferiores, de forma assimétrica, foi observada somente na HNPP. A mononeuropatia múltipla puramente

sensitiva foi mais frequente na hanseníase e a sensitivo-motora na HNPP, contudo os dois padrões foram observados nas duas doenças.

Nos nossos pacientes com hanseníase, o quadro clínico era estável ou era progressivo, ocorrendo melhora apenas com o tratamento. Kar et al. (2013) relataram quadro progressivo em nove pacientes com hanseníase e apenas um com quadro clínico estável. Entre os pacientes com HNPP, a evolução com flutuações é a mais frequente. Dez pacientes (25.6%) apresentaram evolução progressiva sendo que seis manifestavam ao exame neurológico mononeuropatia múltipla, três polineuropatia sensitivo-motora e um paciente polineuropatia sensitiva. Desses dez pacientes, cinco iniciaram quadro clínico com dor, três iniciaram com fraqueza muscular, um com parestesias e um paciente com dormência. Seis tinham história familiar positiva para HNPP. A história clínica de flutuação dos sintomas com períodos de melhora espontânea sugere o diagnóstico da HNPP.

De todos os nossos casos de HNPP, observamos que cinco pacientes fizeram investigação para a forma neural pura da hanseníase antes do diagnóstico. Dois deles com mononeuropatia múltipla de evolução progressiva, dois pacientes com mononeuropatia múltipla de evolução não progressiva e um paciente com quadro clínico de polineuropatia sensitivo-motora crônica. Os fatores que dificultaram o diagnóstico foram a evolução crônica, a presença de espessamento de nervos, a ausência de história familiar positiva de HNPP, a ausência de paralisia aguda de nervo prévia ou atual, a presença de hipoestesia e/ou dor associada ou não à fraqueza muscular distal assimétrica. Três desses pacientes foram submetidos à biópsia de nervo que confirmou o diagnóstico. Os fatores que sugeriram mais a HNPP e indicaram a realização da análise do DNA, antes da biópsia, foram a evolução intermitente, com períodos de melhora espontânea, a oscilação dos sintomas de dor ou fraqueza muscular com esforço físico ou postura mantida por tempo prolongado, a presença de parestesias ocasionais em topografias diferentes.

No nosso estudo, as formas multibacilares corresponderam a 38 casos (48.6%) e paucibacilares a 24 pacientes (30.8%). A forma virchoviana foi a predominante, seguida pela dimorfa. Apesar disso, no nosso estudo, as formas multibacilares não foram tão predominantes como nos estudos de Côrrea et al. (2012), Longo e Cunha (2006) e Gonçalves, Sampaio e Antunes (2008). Ao contrário, Croft et al. (1999), em Bangladesh, em estudo de 2.664 pacientes, relataram que 83.3% foram classificados como paucibacilares e 16.7% como

multibacilares. Capadia et al. (2010), em estudo de 365 pacientes, também na Índia, reportaram que 39% eram paucibacilares e 56% multibacilares. Os nossos outros pacientes classificados separadamente corresponderam a quatorze (18.0%) com a forma neural pura e dois pacientes com quadro sequelar. Relatos da literatura situam a prevalência da forma neural pura variando entre 3.9 e 8.2% (CUNHA et al., 2006) a até 10% (OOI; SRINIVASAN, 2004). Capadia et al. (2010), na Índia, reportaram 6% dos casos com a forma neural pura. Um estudo realizado na Fundação Osvaldo Cruz, no Rio de Janeiro, encontrou 49 pacientes (17.1%) com a forma neural pura dos 286 pacientes com hanseníase (JARDIM et al., 2003). Tomaselli et al. (2014) relataram uma prevalência de 8.24% (38 casos da forma neural pura em um grupo de 461 pacientes diagnosticados com hanseníase em um período de doze anos no HCFMRP). Santos et al. (2017), em Uberlândia, encontraram prevalência de 22.1% (70/317). Como no nosso estudo, esses números não representam a real prevalência brasileira, pois são centros de referência e os pacientes muitas vezes foram referenciados para o serviço terciário devido ao quadro de neuropatia periférica de etiologia a esclarecer, o que pode ter contribuído para a maior incidência de casos dessa forma. Os sintomas e sinais da neuropatia periférica da hanseníase são semelhantes nas várias formas da doença, sendo geralmente mais localizados nas formas paucibacilares e mais difusos nas multibacilares. O diagnóstico diferencial com HNPP se faz necessário frente à forma neural pura. A presença do déficit de sensibilidade intradérmico, a ocorrência de reação (dois dos nossos pacientes com a forma neural pura apresentaram reação tipo I), a presença de áreas de anestesia/hipoestesia acentuada e/ou dor intensa ou contínua, a presença de garra ulnar sugerem o diagnóstico da neuropatia hansênica. Ainda assim, a presença de atrofia muscular e deformidades, como a garra ulnar, evidenciam pacientes com quadros crônicos de grave intensidade e o ideal seria que o diagnóstico fosse realizado antes desse estágio.

Espessamento de nervos foi observado em cinco (12.8%) dos nossos 39 pacientes com HNPP. Gouider et al. (1995), em 36 pacientes com HNPP, não observaram espessamento de nervos em nenhum dos casos. Em dois dos nossos pacientes o exame de ultrassonografia confirmou o espessamento em sítios de compressão como túnel do carpo e túnel do cubital. Nos pacientes com hanseníase o espessamento de nervos foi observado mais frequentemente, em 29 dos 78 pacientes (37.2%) e em quatro dos quatorze pacientes (28.6%) com a forma neural

pura. Jardim et al. (2004) encontraram espessamento neural em 69% dos seus pacientes e em 36% deles havia associação com dor neuropática. Swift et al. (1973) observaram espessamento à palpação do nervo fibular comum em 52% dos nervos e em 14% dos nervos tibiais posteriores nos pacientes com hanseníase. Cabalar et al. (2014) relataram espessamento do nervo ulnar em 44 dos 77 (57%) pacientes avaliados. Nos pacientes estudados em Bangladesh e Etiópia, 96% e 91% dos pacientes multibacilares e 86% e 76% daqueles com doença paucibacilar apresentavam espessamento de um ou mais nervos (GROENEN et al, 1995; SAUNDERSON, 2000). Espessamento de nervos esteve presente em 38.7% (214/552) dos nervos examinados no estudo de Kumar et al. (2016) na Índia. Nos nossos pacientes, a presença do espessamento neural foi significativamente mais frequente na hanseníase que na HNPP. Não foi um achado crítico para o diagnóstico da HNPP, sendo fator de suspeita e de investigação para a forma neural pura. Na hanseníase, a presença de espessamento neural associada ao déficit de sensibilidade de fibras finas ou intradérmico colabora muito com o diagnóstico.

Os parâmetros clínicos mais úteis em distinguir as duas doenças foram: presença de neurite aguda, perda sensitiva intradérmica e comprometimento preferentemente de fibras finas na hanseníase, enquanto na HNPP observou-se envolvimento motor predominante, em geral indolor, episódios de paralisia aguda de nervos e evolução clínica com flutuações.

5.2 Estudos da condução nervosa

Os pacientes com HNPP apresentaram, na grande maioria dos casos (32 pacientes - 94.0%), o padrão de neuropatia sensitivo-motora assimétrica com alentecimento focal da condução (NSMAAF), semelhante aos achados prévios da literatura (PAREYSON et al., 1996; MOUTON et al., 1999; LORENZONI et al., 2016; ROBERT-VARVAT et al., 2018). Os outros pacientes com HNPP mostraram mononeuropatia ou plexopatia braquial. Nos pacientes com hanseníase, a NSMAAF também foi o padrão mais prevalente (44 pacientes - 56.4%), independentemente da forma clínica da doença. Esse foi o padrão significativamente mais prevalente em todas as formas clínicas da hanseníase, sempre acima de 50% dos casos, e comparando entre as formas clínicas da hanseníase, não foi mais prevalente em

uma forma em particular. O percentual de NSMAAF foi o predominante nas duas doenças, mas foi significativamente superior no grupo HNPP. Dezoito pacientes com hanseníase (23.1%) mostraram como padrão uma neuropatia sensitivo-motora assimétrica axonal, que não foi evidenciada nenhuma vez na HNPP. Além disso, polineuropatia sensitivo-motora de predomínio sensitivo e neuropatia puramente sensitiva foram encontradas como padrão na ENMG somente nos pacientes com hanseníase. O diagnóstico diferencial entre as duas doenças se faz necessário frente ao padrão de NSMAAF e de mononeuropatia.

Assim, a maioria dos nossos pacientes com hanseníase apresentou uma neuropatia sensitiva e motora assimétrica com sinais de desmielinização caracterizada pela redução focal da velocidade de condução. Esse alentecimento, além de ser focal e, portanto, não decorrente de uma possível perda axonal, ocorreu de forma desproporcional à queda de amplitude dos potenciais registrados e muitas vezes mesmo em nervos cujas amplitudes estavam preservadas. Muitos nervos estudados na hanseníase exibiam características desmielinizantes focais. Vários estudos têm confirmado o alentecimento segmentar de troncos e ramos de nervos nos sítios de espessamento neural e têm demonstrado a melhora com o tratamento (RAMADAN et al., 2001; SABIN, SWIFT; JACOBSON, 2005).

A afinidade do *M. leprae* pelas células de Schwann poderia predizer uma neuropatia desmielinizante (SHETTY et al., 1980). Desmielinização segmentar em nervos de pacientes virchovianos foi confirmada em estudos de biópsia de nervos (SWIFT, 1974; SHETTY et al., 1977), os quais descreveram que a desmielinização está presente em algumas fibras mesmo muito precocemente nas lesões de nervos na hanseníase. Além da desmielinização segmentar também foram observadas desmielinização paranodal e atrofia, evidenciada como redução do calibre axonal (JACOBS; SHETTY; ANTIA, 1987; SHETTY; JACOBS, ANTIA, 1988). Além disso, outros estudos mostraram que o alentecimento focal da condução nervosa poderia ser o primeiro achado, sugerindo a desmielinização como primeira anormalidade na neuropatia da hanseníase (HACKET; SHIPLEY; LIVENGOOD, 1968; DONDE; SHAH; ANTIA, 1983; TZOURIO; SAID; MILLAN, 1992). Alentecimento focal em segmentos de nervos espessados tem sido observado (RAMADAN et al., 2001) e bloqueio de condução parcial sugestivo de desmielinização segmentar tem sido demonstrado na hanseníase (GHIGLIONE et al., 2004). Contudo, vários estudos neurofisiológicos encontraram a redução da amplitude como o principal achado

(ARRUDA et al., 2004; FREITAS et al., 2003; FARIA; SILVA, 1990; JARDIM et al., 2003; MARQUES et al., 2003; JARDIM et al., 2003; SOYSAL et al., 2004). A degeneração axonal poderia assim ser a primeira consequência da invasão pelo *M. leprae*. Chaurasia et al. (2011) mostraram evidências de comprometimento misto nos ECN: axonal (redução das amplitudes) e desmielinizante (redução das VC), e observaram nos pacientes com a forma multibacilar alterações mais graves nos ECN comparados com os paucibacilares. Nos dois grupos os achados foram sugestivos de comprometimento misto, axonal e desmielinizante, dos nervos periféricos. Embora lesão axonal e lesão desmielinizante sejam encontradas na hanseníase, estudos detalhados devem ser realizados para demonstrar se a neuropatia hansênica compromete inicialmente a mielina ou o axônio ou se há mais de um mecanismo para a lesão nervosa na hanseníase.

Nos nossos pacientes com hanseníase, o principal sítio de alentecimento foi do nervo ulnar motor no segmento do cotovelo, e na HNPP foi do nervo mediano no punho e do nervo ulnar motor no cotovelo. O nervo ulnar foi o mais alterado nas duas doenças. Na hanseníase o nervo ulnar sensitivo foi o mais afetado, semelhante aos achados de Kar et al. (2013), Tomaselli et al. (2013) e Chaurasia et al. (2011), mas quase tão afetado quanto os nervos sural e fibular superficial, seguidos pelo nervo ulnar motor. McKnight et al. (2010) e Ndiaye-Niang et al. (1986) relataram o nervo sural como o mais afetado na hanseníase. Na revisão bibliográfica sobre a forma neural pura, os nervos mais comprometidos foram o ulnar, radial superficial, sural, fibular superficial e nervo tibial posterior; os menos frequentemente alterados foram os nervos mediano e fibular comum (GARBINO et al, 2013). Na HNPP, os mais afetados foram os nervos ulnar motor e sensitivo, seguidos pelos nervos fibular profundo, mediano sensitivo e motor, similar a outras séries (MOUTON et al., 1999, UNCINI et al., 1995; PAREYSON et al., 1996, INFANTE et al., 2001). Portanto, a presença de acometimento do nervo ulnar sensitivo e do nervo ulnar motor no segmento do cotovelo não diferenciam as duas doenças.

Nos pacientes com hanseníase, o nervo ulnar motor mostrou como alteração mais frequente a redução da velocidade de condução no segmento do cotovelo (57.5% dos nervos), semelhante aos achados de Divekar (1965), Hackett, Shipley e Livengood (1968), Faria e Silva (1990), Brown et al. (1996a) e Capadia et al. (2010). Faria e Silva (1990) mostraram que a VC motora do nervo ulnar encontrava-se reduzida em 55% dos nervos estudados, na região do canal cubital, frequência

semelhante à encontrada no nosso estudo, enquanto a VC de condução no antebraço foi normal em 94% dos nervos. Hackett, Shipley e Livengood (1968) também demonstraram alentecimento do nervo ulnar no segmento do cotovelo em 42 pacientes com a forma virchoviana. Houve menor envolvimento nos segmentos do punho, antebraço e axila. Encontramos redução da VC no segmento do antebraço em 30% e acima do cotovelo em 39.2% dos nervos.

Avaliando a intensidade do alentecimento do nervo ulnar nos segmentos por meio da média dos valores anormais, houve diferença significativa entre os segmentos do cotovelo e antebraço, com redução mais acentuada da VC no cotovelo. Comparando os segmentos do cotovelo e do braço não houve diferença significativa entre as médias. Nos nossos pacientes com hanseníase, o alentecimento da VC do nervo ulnar motor foi mais frequente no cotovelo, mas quando ocorreu no braço (acima do cotovelo) também foi significativo. Divekar (1965) encontrou o máximo alentecimento do nervo ulnar motor no segmento do cotovelo e do nervo mediano motor no terço distal do antebraço, proximal ao túnel do carpo. Verghese et al. (1970) encontraram maior alentecimento do nervo ulnar no braço superior (incluindo o cotovelo) que no antebraço. Relataram alentecimento da VC no segmento do braço com ou sem alentecimento no antebraço em grande proporção dos nervos ulnares sem ou com comprometimento clínico. E o alentecimento foi visto em todas as formas da hanseníase. Capadia et al. (2010) relataram que grande proporção da anormalidade da condução foi decorrente do acometimento do nervo ulnar, que mostrou redução da VC no sulco do cotovelo em 40% dos nervos. E não encontraram o mesmo alentecimento no antebraço, onde obtiveram resultados praticamente normais. Descreveram 10% de anormalidade do nervo mediano, particularmente na forma de aumento da LD. McLeod et al. (1975) observaram, nos 23 nervos ulnares clinicamente afetados, alentecimento significativo da condução motora nos três segmentos, proximal, cotovelo e distal, e em três nervos a VC no segmento do braço estava mais que 20 m/s mais lenta que no antebraço, em contraste com os nervos controles (de indivíduos não afetados) nos quais a VC era levemente maior no segmento proximal, indicando acometimento mais acentuado no segmento proximal na hanseníase. Redução da VC do nervo ulnar motor abaixo de 30 m/s foi incomum, mas ocorreu no segmento proximal e distal do nervo em dois pacientes. Grimaud, Chapuis e Millan (1994) avaliaram 228 nervos ulnares de 123 pacientes com hanseníase. A média das VC motora esteve

reduzida a 13.5 m/s no braço, 19.8 m/s no cotovelo e 7.8 m/s no antebraço. A média da VC motora esteve mais reduzida nas formas virchowianas que nos subgrupos tuberculoides, apesar da duração da doença semelhante entre os grupos. Referem que não evidenciaram nenhum alentecimento seletivo do nervo ulnar no cotovelo sugerindo que o dano ao nervo não está primariamente relacionado a fatores mecânicos.

Esse acometimento diferencial no cotovelo, onde o nervo é mais superficial, é o reflexo da predileção do bacilo da hanseníase pelas regiões subcutâneas mais frias do corpo. Estudos da condução motora do nervo mediano mostram alentecimento no terço distal do antebraço, usualmente proximal ao túnel do carpo. Nos membros inferiores, estudos do nervo fibular profundo mostram alentecimento da condução no segmento entre a fossa poplíteia e a cabeça da fíbula, e distalmente abaixo do tornozelo, com prolongamento da latência distal (OOI; SRINIVASAN, 2004). A vulnerabilidade do nervo ulnar no segmento do cotovelo na hanseníase tem sido referida por outros autores (SABIN; SWIFT, 1984; BROWN et al., 1996a; KUMAR; GIRDHAR A.; GIRDHAR B.K., 2004).

Nos nossos pacientes com HNPP, os nervos ulnares motores mostraram redução das velocidades de condução no segmento do cotovelo em 98% dos nervos, sendo que em 75% deles a redução foi de, pelo menos, 10 m/s e em 50% dos nervos de, pelo menos, 15 m/s. Semelhante aos achados de Uncini et al. (1995), houve redução significativa ($p < 0,001$) da velocidade de condução do nervo ulnar no segmento do cotovelo comparando com segmentos adjacentes. Infante et al. (2001) também encontraram alentecimento focal mais frequente do nervo ulnar no segmento do cotovelo (93%) e, em menor frequência, do nervo fibular profundo na cabeça da fíbula (57%) na HNPP. Fatores anatômicos respondem pela maior suscetibilidade do nervo ulnar à injúria no cotovelo, mesmo em indivíduos sem predisposição hereditária. A falta de proteção ao redor do nervo no seu curso pelo túnel do cubital é responsável pela suscetibilidade a traumas externos. Flexão e extensão repetidas do cotovelo podem predispor à neuropatia do ulnar no segmento do cotovelo (LANDAU; CAMPBELL, 2013). Segundo recomendações da American Association of Electrodiagnosis Medicine, a VC motora do nervo ulnar no segmento do cotovelo menor que 50 m/s e/ou 10 m/s mais lenta que no segmento punho-cotovelo são anormalidades que sugerem lesão focal envolvendo o nervo ulnar no cotovelo (CAMPBELL, 1999; LANDAU; CAMPBELL, 2013).

Em relação ao percentual de anormais da VC do nervo ulnar nos segmentos do antebraço e acima do cotovelo, não houve diferença significativa entre os pacientes com HNPP e neuropatia hansênica. Apesar disso, quando alterados, a intensidade do acometimento foi maior na hanseníase. Nos nossos pacientes com hanseníase, encontramos as seguintes VC mínima, média e máxima do nervo ulnar motor (somente os valores alterados em relação aos limites da normalidade): no antebraço 23.5, 39.5 e 49.5 m/s; no cotovelo 4.8, 33.3 e 47.8 m/s; no braço 6.5, 38.8 e 48.6 m/s. Comparando o alentecimento focal no cotovelo, na HNPP houve significativa redução da VC apenas no cotovelo (VC do nervo ulnar motor mínima, média e máxima: antebraço 43.4, 47.5 e 49.5 m/s; cotovelo 11.5, 32.9 e 49.1 m/s; braço 41.3, 45.0 e 49.8 m/s) e na hanseníase o segmento do nervo ulnar motor mais frequentemente alterado foi o do cotovelo, mas houve redução da VC nos outros segmentos em alguns pacientes. Assim, redução moderada das VC do nervo ulnar nos segmentos do antebraço e braço sugerem o diagnóstico da neuropatia hansênica, mas valores normais ou levemente reduzidos dessas variáveis podem ser encontrados nas duas doenças.

Segundo estudos das alterações patológicas e sua distribuição nos nervos em pacientes com hanseníase, o nervo ulnar é mais afetado em um segmento 10 a 15 cm proximal ao olécrano. O nervo aparece edemaciado e espessado nesse segmento e pode parecer aparentemente normal em segmentos próximos. Anormalidades também podem aparecer dois a quatro centímetros proximal ao ligamento transversal do carpo (SABIN; SWIFT, 1984). Job e Desikan (1968) mostraram que a maior densidade bacilar ocorre nestas porções mais superficiais do nervo. Os nervos ulnares de indivíduos normais nos sítios vulneráveis são em torno de 2.3°C mais frios que outros segmentos mais profundos aos músculos (SABIN; HACKETT; BRAND, 1974). Job e Desikan (1968), em estudo de autópsia de quatro pacientes com hanseníase virchoviana, descreveram espessamento do nervo ulnar que se tornou mais evidente a 7.5 cm da sua origem no plexo braquial, que gradualmente aumentou de tamanho e esteve presente por uma distância de aproximadamente dezoito centímetros, estendendo-se ao nível do epicôndilo medial. O espessamento máximo foi visto aproximadamente dois centímetros acima do epicôndilo medial. Abaixo do epicôndilo medial o nervo aprofundou-se entre as duas cabeças do músculo flexor ulnar do carpo, e aí abruptamente apresentava espessura e aparência normal. Ele permaneceu assim por aproximadamente treze

centímetros durante o curso abaixo do músculo. Assim que ele emergiu do músculo, houve novamente um aumento do tamanho e a espessura máxima foi observada proximal ao punho. Antia, Pandya e Dastur (1970) observaram nos nervos ulnares de pacientes com hanseníase, submetidos à cirurgia exploradora devido ao quadro de dor, espessamento também do nervo ulnar no terço inferior do antebraço, onde o nervo não está mais coberto pelo músculo flexor ulnar do carpo, aproximadamente sete centímetros acima do punho, mas o espessamento máximo foi acima do epicôndilo medial no braço.

A localização da doença nesses locais pode ser uma combinação de dois fatores: (1) o bacilo da hanseníase necessita de áreas mais frias para o crescimento (SHEPARD, 1965) e locais preferenciais são onde o nervo é mais superficial e frio (SABIN; HACKETT; BRAND, 1974); (2) essas áreas superficiais apresentam uma desvantagem mecânica aos nervos espessados porque eles são sítios de túneis com ligamentos ósseos que podem comprimir provocando o dano ao nervo (RICHARD et al., 2001). É o papel seletivo da temperatura e compressão na predeterminação desses sítios de predileção.

Na hanseníase, os PAS e PAMC estiveram ausentes em uma porcentagem importante dos pacientes, o que não ocorreu frequentemente na HNPP. Na condução motora dos nervos avaliados (mediano, ulnar, fibular profundo e tibial posterior) e na condução sensitiva dos nervos mediano e radial superficial, os potenciais não detectáveis foram observados somente na hanseníase. Na condução sensitiva do nervo ulnar esteve não detectável somente uma vez na HNPP e por 48 vezes (37.5%) na hanseníase, mas com valores de mínimo, média e máximo semelhantes. Na condução sensitiva dos nervos sural e fibular superficial, o número de potenciais não detectáveis e a proporção de potenciais com redução da amplitude foram significativamente mais frequentes na hanseníase que na HNPP e também a intensidade da redução foi mais acentuada na hanseníase. Portanto, a presença de potenciais não detectáveis nos estudos da condução nervosa sugerem o diagnóstico da neuropatia hansênica.

Nos nossos pacientes com HNPP, a redução da VC na maioria dos nervos sensitivos foi uma característica comum, principalmente dos nervos ulnares (89%), mediano (82%) e sural (61%) e, como Infante et al. (2001), as anormalidades da VC sensitiva foram mais frequentes que a redução da VC motora fora dos sítios de compressão. No entanto, Infante et al. (2001) encontraram redução da VC sensitiva

mais frequente do nervo sural (94% dos casos), seguido pelos nervos mediano (91%) e ulnar (88%). Li et al. (2002) observaram redução da VC em 100% dos nervos medianos sensitivos, 92% dos nervos ulnares sensitivos e 92% dos nervos surais. Kumar, Cole e Parry (1999) relataram redução da VC em 83% dos nervos surais e em todos os nervos medianos e ulnares sensitivos na HNPP. Nos nossos pacientes com HNPP, a redução da amplitude dos PAS e PAMC foi menos frequente que as respectivas anormalidades da condução, sendo que a redução da amplitude foi mais frequentemente encontrada nos nervos sensitivos que nos motores, semelhante aos resultados de Verhagen et al. (1993), Andersson et al. (2000) e Infante et al. (2001). Na condução sensitiva dos nervos medianos, ulnares, radiais, surais e fibulares superficiais, a amplitude esteve reduzida em 56%, 58%, 23%, 21% e 33% dos nervos, respectivamente. Li et al. (2002) relataram, na HNPP, redução da amplitude em 92% dos nervos medianos, 75% dos nervos ulnares e 58% dos nervos surais. Kumar, Cole e Parry (1999) encontraram redução da amplitude dos potenciais sensitivos em 63% dos nervos surais, 60% dos nervos ulnares e 48% dos nervos medianos na HNPP. No entanto, Gouider et al. (1995) encontraram redução da amplitude da condução sensitiva mais frequente nos membros inferiores que nos superiores (redução da amplitude em 50% dos nervos medianos, 55% dos nervos ulnares, 44% dos nervos radiais, 81% dos nervos fibulares superficiais e 66% dos nervos surais). Na condução motora dos nervos medianos, ulnares, fibulares comuns e tibiais posteriores, a amplitude esteve alterada em 8%, 0%, 30% e 3% dos nervos dos nossos pacientes com HNPP, respectivamente. Mostraram que não são frequentemente alteradas, mas, quando reduzidas, o comprometimento é significativo. A amplitude dos nervos fibulares profundos mais frequentemente alterada está justificada pela frequência maior de paralisias dos nervos fibulares nos nossos pacientes. Li et al. (2002) relataram redução da amplitude do PAMC em 8% dos nervos medianos, 17% dos nervos ulnares, 67% dos nervos fibulares profundos e 12% dos nervos tibiais posteriores na HNPP.

Logo, a redução da amplitude dos PAS e PAMC foi mais frequente na hanseníase que na HNPP. Na condução sensitiva dos pacientes com hanseníase, encontramos redução da amplitude em 61% dos nervos radiais superficiais, 57.7% dos nervos medianos, 70.3% dos nervos ulnares, 70.5% dos nervos surais e 76.3% dos nervos fibulares superficiais. Na condução motora encontramos redução da amplitude em 16.1% dos nervos medianos, 25.0% dos nervos ulnares, 58.6% dos

nervos fibulares profundos e 35.3% dos nervos tibiais posteriores. Ramakrishnan e Srinivasan (1995), estudando os nervos medianos de 21 pacientes com hanseníase e 25 indivíduos saudáveis, indicaram que as amplitudes dos PAS e PAMC são melhores em caracterizar a neuropatia da hanseníase que as VC e que as amplitudes significativamente reduzidas de nervos clinicamente não afetados de pacientes com hanseníase indicariam um estágio inicial da neuropatia. Kar et al. (2013) também encontraram a redução das amplitudes dos PAS e PAMC dos nervos mediano e ulnar mais frequentemente alterada e o comprometimento sensitivo foi mais pronunciado que o motor na hanseníase. Diferentemente, Gupta e Kochar (1994) relataram que a VC motora esteve reduzida em número maior de pacientes que a sensitiva. Faria e Silva (1990) encontraram redução das amplitudes como o achado mais frequente, usualmente duas vezes mais frequente que a redução da VC no mesmo nervo, exceto para o nervo sural.

Nos nossos pacientes, na avaliação da condução sensitiva, os cinco nervos avaliados mostraram mais frequentemente alteração da VC na HNPP e da amplitude na hanseníase e o número de nervos com respostas não detectadas foi extensivamente mais acentuado na hanseníase. O valor médio e mínimo da amplitude foi menor na hanseníase que na HNPP no estudo da condução dos nervos radial superficial, sural e fibular superficial e mostrou valores semelhantes na condução sensitiva dos nervos mediano e ulnar. Quanto à VC, os valores médio e mínimo dos pacientes com HNPP e hanseníase foram semelhantes na condução dos nervos radial superficial e fibular superficial e foram mais reduzidos na HNPP na condução do nervo mediano. Na condução do nervo ulnar o valor médio da VC foi mais reduzido na HNPP, o valor mínimo foi semelhante e dispersão temporal foi mais frequentemente observada na hanseníase. Na condução do nervo sural, a VC média foi semelhante e o valor mínimo da VC foi menor na HNPP. Os achados sugerem um comprometimento desmielinizante nas duas doenças e comprometimento axonal mais acentuado na hanseníase. É possível que a redução das amplitudes dos potenciais sensitivos ou a sua não detecção, frequentemente encontrada na hanseníase, decorra do fato de que os estudos neurofisiológicos foram realizados em uma fase mais tardia da neuropatia, quando já possa ter ocorrido uma perda axonal significativa. Capadia et al. (2010) reportaram 28% dos nervos sensitivos dos pacientes com hanseníase com potenciais não detectados, principalmente dos nervos surais, e apenas 4% dos nervos motores sem respostas

detectadas. A ausência de resposta do PAS dificulta a diferenciação da neuropatologia subjacente, se desmielinização, degeneração axonal, ou se uma combinação das duas são os fatores responsáveis. Em nervos onde o potencial de ação (sensitivo ou motor) foi detectado, a redução da amplitude sugerindo lesão axonal foi mais comum que a redução da VC na hanseníase que na HNPP.

As fibras sensitivas estiveram mais comprometidas que as motoras na hanseníase, semelhantes aos achados de Verghese et al. (1970), Samant et al. (1999) e Capadia et al. (2010). Ramadan et al. (2001) referiram que a VC do nervo ulnar sensitivo foi mais reduzida que do nervo ulnar motor, indicando que o sistema sensitivo foi mais afetado que o sistema motor nos pacientes com hanseníase. Na HNPP, a anormalidade e a intensidade da redução da amplitude foram mais evidentes nos nervos mediano e ulnar sensitivos. Na hanseníase, a amplitude dos nervos sural e fibular superficial foi mais proeminentemente alterada, contudo a redução da amplitude dos nervos mediano e ulnar também foi significativa. Nos nossos pacientes a redução da amplitude dos nervos radial superficial, sural e fibular superficial foi significativamente mais frequente na hanseníase que na HNPP.

Na HNPP, anormalidades da condução (VC e LD) foram mais frequentes e acentuadas nos nervos mediano e ulnar, que contêm os sítios de compressão nos segmentos distais (túnel do carpo e canal de Guyon, respectivamente) e sítio mais proximal para o nervo ulnar (canal cubital no cotovelo), do que em outros nervos sensitivos e motores. É provável que a lesão por pressão direta ou trauma subclínico nesses sítios possa significativamente contribuir para o desenvolvimento das anormalidades eletrofisiológicas. Isso, todavia, não explica totalmente alterações da condução em segmentos mais distais em nervos sem sítios de compressão. Assim, as alterações da condução dos nervos mediano e ulnar sensitivos foram frequentes nas duas doenças e suas variáveis não ajudam na diferenciação.

Dispersão temporal, caracterizada pela queda significativa da amplitude do potencial de ação associada a aumento significativo da duração e decomposição do potencial, foi vista em nervos sensitivos e motores nas duas doenças. Na condução sensitiva do nervo ulnar e na condução motora dos quatro nervos avaliados (mediano, ulnar, fibular comum e tibial posterior) foi mais frequentemente referida na hanseníase que na HNPP e nos outros nervos sensitivos foi referida semelhantemente nas duas doenças. Stanton et al. (2006) mostraram 13% de dispersão temporal do PAMC distal nos nervos medianos motores e fibulares

profundos e 20% nos nervos tibiais posteriores de pacientes com HNPP. Garbino et al. (2008) referem dispersão temporal dos nervos ulnares motores no segmento do cotovelo na hanseníase. Capadia et al. (2010) referiram que somente um a 2% dos nervos mostraram PAMC polifásico com aumento da dispersão temporal nos seus pacientes com hanseníase. O alentecimento das fibras de pequeno calibre causa a dispersão temporal anormal (BROMBERG, 2002), e na hanseníase o comprometimento mais acentuado e mais precoce é o das fibras finas de menor calibre (DASTUR; RAMAMOCHAN; SHAH, 1973; SHETTY et al., 1980; MARQUES et al., 2003). Nos nossos pacientes, apesar de mais frequente nos nervos motores na hanseníase que na HNPP, a dispersão temporal ocorreu em topografia semelhante nos estudos dos nervos fibular profundo e tibial posterior. Nos nervos mediano e ulnar motor, na HNPP ocorreu nos segmentos susceptíveis à pressão, como punho e cotovelo; na hanseníase ocorreu também nos outros segmentos dos nervos. Dispersão temporal nos nervos sensitivos não diferenciou as duas doenças.

Bloqueio de condução somente foi referido na HNPP e foram observados na condução motora dos nervos ulnar, fibular e radial. Mais frequente no nervo ulnar, no segmento do cotovelo (sete vezes das 57 vezes em que foi avaliado, correspondendo a 12%). No nervo fibular, foi observado por uma vez na cabeça da fíbula e uma vez no segmento da perna. Observou-se um bloqueio de condução persistente do nervo radial no segmento do braço. Gouider et al. (1995) referiram bloqueio de condução no nervo fibular em três pacientes (5% dos casos). As frequências de bloqueios de condução na HNPP descritas em trabalhos prévios variam muito, de 6 a 22%, dependendo dos critérios utilizados e das condições técnicas (SELMANN; MAYER, 1987). Nas neuropatias desmielinizantes agudas e em lesões compressivas ou traumáticas agudas pode ocorrer injúria extremamente localizada, sendo manifestação única o bloqueio de condução. Esse não é o caso da hanseníase, em que apesar de haver topografia preferencial das lesões, há envolvimento diferente entre os fascículos em extensões de alguns centímetros (SABIN; SWIFT; JACOBSON, 1993). Ghiglione et al. (2004), em estudo de 282 nervos com anormalidades nos ECN, encontraram em dezenove nervos bloqueio de condução parcial. Nas fases agudas das reações hansênicas seria um pouco mais provável a existência de bloqueio focal (JARDIM et al., 2007). No estudo de GARBINO et al. (2010), alterações neurofisiológicas indicando processos axonais e desmielinizantes, durante reações hansênicas tipo 1 e 2, foram detectadas no

segmento do cotovelo. Bloqueio de condução, como evento primário agudo durante reação hansênica tipo 2, foi observado regularmente e dispersão temporal, como fenômeno subagudo, foi observada na reação hansênica tipo 1. Após tratamento, remielinização ocorreu nos dois tipos de reação. Assim, a presença de bloqueio de condução sugere mais o diagnóstico da HNPP, se o paciente não estiver em reação hansênica.

Os resultados da condução nervosa motora dos nossos pacientes com HNPP estão de acordo com as observações de Amato et al. (1996) que encontraram latências distais motoras prolongadas mais acentuadamente que a redução das velocidades de condução, prolongamentos das latências das ondas F e redução das amplitudes. No estudo de Amato et al. (1996), o índice de latência terminal foi significativamente reduzido comparado com indivíduos normais nos nervos mediano, ulnar e fibular profundo e sem diferença significativa no nervo tibial posterior. Segundo Amato et al. (1996), os achados sugerem uma mielinopatia de acentuação distal que poderia ser decorrente de um processo comprimento-dependente e envolvimento ou interação com axônios. Importante referir que a evidência de desmielinização com acentuação distal não é específica da HNPP, sendo também observada na gamopatia monoclonal com anticorpos contra a glicoproteína associada à mielina (KAKU; ENGLAND; SUMNER, 1994). Semelhante aos pacientes de Amato et al. (1996), Li et al. (2002) e Hong et al. (2003), nossos pacientes também evidenciaram alentecimento distal da condução motora, principalmente dos nervos mais suscetíveis à compressão ou traumas repetitivos. Os achados neurofisiológicos mostram haver uma neuropatia desmielinizante difusa multifocal com alentecimento maior nos sítios de compressão anatômica e de acentuação distal, diretamente relacionada à neuropatia por compressão ou trauma repetitivo. O completo desenvolvimento do fenótipo clínico dependeria de fatores genéticos e ambientais. Na hanseníase não houve esse aumento preferencial das LD motoras, e sim foi observada, mais frequentemente e/ou em maior intensidade, redução da amplitude e/ou prolongamento das latências das ondas F.

Ramakrishnan e Srinivasan (1995) tentaram determinar quais testes neurofisiológicos poderiam melhor discriminar entre uma função nervosa normal e anormal na hanseníase. Eles encontraram que as amplitudes dos potenciais de ação sensitivos são indicadores mais confiáveis da neuropatia da hanseníase que as VC. Sebillé (1978) concluiu que a VC do nervo radial sensitivo era o teste mais confiável

para diagnóstico da hanseníase e o propôs como o teste diagnóstico mais precoce. Tzourio, Said e Millan (1992) encontraram redução da VC de todos os nervos radiais superficiais, com ou sem manifestação clínica. A amplitude estava reduzida somente naqueles que apresentavam hipoestesia no território do nervo acometido. Concluíram que a perda axonal era mais importante na gênese das alterações sensitivas que a desmielinização. McKnight et al. (2010) encontraram a condução do nervo sural como a mais comum e precocemente alterada na hanseníase. Kar et al. (2013) relataram o envolvimento do nervo ulnar como o mais precoce.

No nosso estudo, as variáveis mais frequentemente alteradas na HNPP foram as LD dos nervos mediano, ulnar e fibular profundo, VC dos nervos ulnar motor no segmento do cotovelo, do nervo fibular profundo na perna, dos nervos ulnar e mediano sensitivos, sural e radial superficial, amplitude dos nervos mediano e ulnar sensitivos e onda F do nervo fibular profundo. Na hanseníase foram as amplitudes dos nervos fibular profundo, sural, fibular superficial, radial superficial, mediano e ulnar sensitivos, VC dos nervos ulnar motor no segmento do cotovelo, ulnar e mediano sensitivos, sural e fibular superficial. As variáveis que tiveram diferença significativa entre as duas doenças em relação aos percentuais de anormalidade foram: (1) mais alteradas na HNPP: LD dos nervos mediano e fibular profundo, VC dos nervos ulnar motor no cotovelo, fibular profundo na perna, tibial posterior, mediano e ulnar sensitivos e latência mínima da onda F do nervo fibular profundo; (2) mais alteradas na hanseníase: amplitudes dos nervos ulnar motor, fibular profundo, tibial posterior, radial superficial, sural e fibular superficial e VC do nervo fibular superficial. Esses achados estão de acordo com o componente primariamente desmielinizante e de acentuação distal da HNPP e o componente desmielinizante com perda axonal associada na hanseníase. A LD do nervo mediano, apesar de muito mais frequentemente alterada na HNPP que na hanseníase, quando alterada mostrou valores de média, mínimo e máximo semelhantes nas duas doenças. A amplitude do nervo fibular profundo, apesar de mais frequentemente alterada na hanseníase, também esteve muito reduzida em alguns pacientes com HNPP. A amplitude do nervo tibial posterior esteve alterada em um paciente com HNPP (paciente de 75 anos com tempo de evolução mais prolongado que apresentava redução acentuada das amplitudes dos nervos fibulares profundos e tibiais posteriores bilateralmente) e a amplitude do nervo ulnar motor não esteve alterada em nenhum paciente com HNPP.

Quando comparando HNPP e hanseníase por meio das médias das variáveis da condução nervosa, avaliando a intensidade do acometimento, a VC do nervo ulnar motor nos segmentos do antebraço e acima do cotovelo e do nervo mediano motor nos segmentos do antebraço e acima da fossa cubital, as amplitudes dos nervos radial superficial, sural e fibular superficial foram mais intensamente reduzidas na hanseníase; as latências das ondas F dos nervos ulnar e tibial posterior estiveram mais intensamente aumentadas na hanseníase e as VC dos nervos mediano e ulnar sensitivos mais intensamente reduzidas na HNPP.

Usamos a curva ROC como ferramenta para avaliar a acurácia do teste, no caso, a acurácia das variáveis da condução nervosa em diferenciar as duas doenças. As variáveis que mostraram maiores áreas sob a curva, com valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e intervalos de confiança mais confiáveis foram: VC do nervo ulnar motor no segmento do cotovelo e amplitude do nervo radial superficial. Os VPN demonstraram melhor confiabilidade que os VPP e, portanto, somente se encontrarmos valores menores que os pontos de corte a probabilidade é maior de que seja de um paciente com hanseníase. Se os valores forem maiores que o ponto de corte tanto podem ser de um paciente com HNPP ou com neuropatia hansênica. Portanto, essas variáveis conseguem diferenciar as duas doenças, identificando alguns pacientes com neuropatia hansênica com comprometimento mais acentuado (por exemplo, nervo radial superficial com perda axonal e nervo ulnar motor com comprometimento mais difuso no antebraço) e não diferenciam pacientes com alentecimento mais localizado no cotovelo e com perda axonal menos intensa.

Assim, a distinção etiológica dos pacientes com HNPP e com neuropatia da hanseníase com evolução crônica ou progressiva dos sintomas e mostrando alentecimento focal da condução nervosa ainda é difícil. Nesses casos, os achados da condução nervosa que indicariam mais provavelmente o diagnóstico da neuropatia da hanseníase e não da HNPP seriam: a ausência de potenciais sensitivos ou motores detectáveis, a redução das amplitudes dos nervos radial superficial, sural, fibular superficial, ulnar motor e tibial posterior, amplitude abaixo de 8 μ V para o nervo radial superficial e VC do nervo ulnar motor no segmento do antebraço menor que 43 m/s. Valores acima desses pontos de corte não diferenciam as duas doenças e podem ser tanto de um paciente com neuropatia hansênica ou com HNPP. O aumento da latência distal do nervo mediano motor e do nervo fibular

comum sem alteração significativa da amplitude, a presença de bloqueio de condução e o alentecimento mais acentuado do nervo mediano no punho sugerem mais o diagnóstico da HNPP.

Na hanseníase, a histopatologia com a biópsia de pele ou nervo é o exame mais confiável para confirmar e classificar a doença. Confirmando o diagnóstico, a resposta ao tratamento também pode ser avaliada (CHIMELLI; FREITAS; NASCIMENTO, 1997). A biópsia de nervo pode mostrar bacilos viáveis em alguns pacientes que clinicamente não demonstram doença ativa (CHIMELLI; FREITAS; NASCIMENTO, 1997; RAMADAN et al., 2001) e o infiltrado inflamatório dos nervos pode ser diferente daquele das lesões cutâneas, sendo multibacilar nos nervos e paucibacilar na pele (SHETTY et al., 1997; KHAN et al., 2004). Desta forma, além do diagnóstico nos casos das formas neurais puras, a importância da histologia neural está no fato de que ela mostra índices bacilares maiores em alguns casos e se não for realizada pode resultar em tratamento inadequado, resistência aos medicamentos e recidivas (KHAN et al., 2004). Entretanto, a biópsia de nervo, mesmo na forma neural pura, pode não mostrar o bacilo se o paciente se apresentar com a forma TT ou DT (AGRAWAL et al., 2005). Nos nossos quatorze pacientes com a forma neural pura, doze realizaram a biópsia de nervo e desses pacientes, sete apresentavam bacilos íntegros ou fragmentos e cinco apresentavam outras características sugestivas da neuropatia da hanseníase (neurite granulomatosa epitelióide, infiltrado linfomononuclear ou fibrose). Os outros dois pacientes apresentavam Mitsuda fortemente positivo ou anti-PGL-1 positivo.

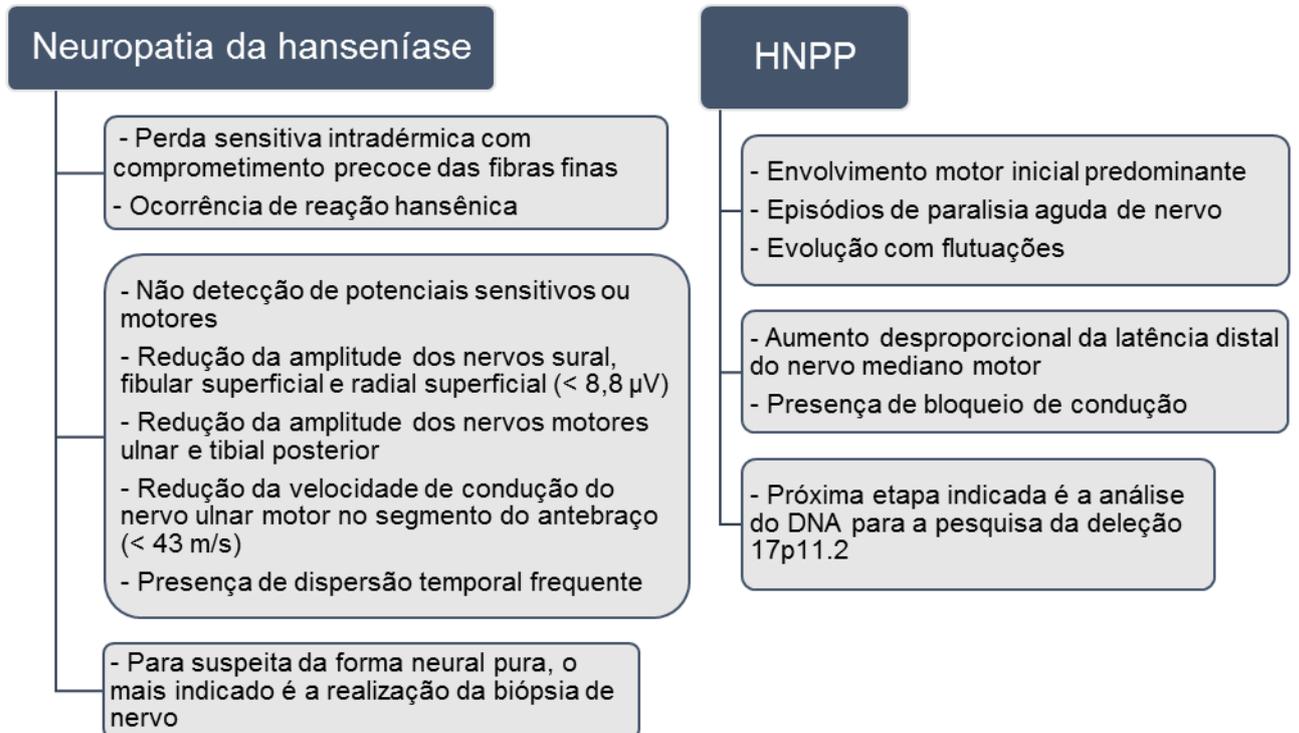
Na HNPP, os estudos neuropatológicos não são suficientes para o diagnóstico. Sessa et al. (1997) observaram, na biópsia de nervo sural de pacientes com a deleção típica da HNPP, achados sugestivos de lesão axonal, baseados na presença de numerosos focos de fibras finas não mielinizadas, que indicavam regeneração axonal. Além disso, várias fibras finas mielinizadas estavam presentes e nenhuma tomácula foi evidenciada. No passado, a HNPP foi descrita como neuropatia tomáculosa por causa da presença nos nervos periféricos dessas formações com espessamento da mielina (MADRID; BRADLEY, 1975). Mesmo se presente, a tomácula não é patognomônica da HNPP, tendo sido descrita em outras neuropatias hereditárias, adquiridas e experimentais (OCHOA; MAROTTE, 1973). O diagnóstico da HNPP depende mais do número de tomáculas que da sua presença nas biópsias de nervos. Segundo Van Wensen (1991), na HNPP a presença de

tomáculas é vista em aproximadamente 25% dos espaços internodais, enquanto nos demais casos a incidência é menor, em torno de 5%. A análise do DNA representa, portanto, a ferramenta mais importante e específica para o diagnóstico da HNPP, principalmente para os casos com história familiar negativa, sendo menos invasiva que a biópsia de nervo e deve ser realizada primeiramente. O uso de rotina da análise molecular permite a estimativa da prevalência da deleção e a seleção dos pacientes sem a deleção que devem fazer a pesquisa de novas mutações (GONNAUD et al., 1995; SESSA et al., 1997).

Na HNPP, os achados neurofisiológicos mostram o alentecimento da condução de acentuação distal visto no prolongamento das latências distais motoras de nervos mais suscetíveis à compressão mecânica, como os nervos medianos no punho e nervos fibulares profundos nos tornozelos, fora de proporção com a redução da velocidade de condução, associado ao alentecimento focal da condução em sítios suscetíveis à pressão, como do nervo ulnar no cotovelo e o nervo fibular comum na cabeça da fíbula, e velocidades de condução em outros segmentos usualmente normais ou levemente reduzidas na maioria dos casos. Li et al. (2013) referem que, na experiência deles, 60-80% dos pacientes que preencheram esses critérios neurofisiológicos tiveram achados positivos no teste de DNA para a pesquisa da deleção da HNPP.

Conclui-se que a avaliação neurofisiológica fornece informações valiosas para o diagnóstico, prognóstico e tratamento das neuropatias periféricas e direciona a avaliação diagnóstica. Se os achados clínicos e neurofisiológicos forem mais sugestivos da HNPP, a próxima etapa indicada é a análise do DNA para a pesquisa da deleção 17p11.2, e se mais sugestivos da neuropatia da hanseníase forma neural pura, o mais indicado é a realização da biópsia de nervo.

Figura 3 – Achados clínicos e neurofisiológicos sugestivos do diagnóstico diferencial entre a neuropatia hansênica e a HNPP



6 CONCLUSÕES

Os achados clínicos que distinguem a HNPP da hanseníase são: a ocorrência de reação hansênica, as manifestações sensitivas com comprometimento das fibras de pequeno calibre e o déficit de sensibilidade dolorosa de distribuição intradérmica são predominantes na hanseníase; enquanto o comprometimento motor nas fases iniciais, em geral indolor, episódios de paralisia aguda de nervo e evolução clínica com flutuação dos sintomas sugere HNPP.

Se o estudo de condução nervosa de um paciente mostrar um padrão de mononeuropatia múltipla com alentecimentos focais da velocidade de condução, os seguintes achados neurofisiológicos sugerem a neuropatia da hanseníase: a não detecção de potenciais sensitivos ou motores, a redução da amplitude dos potenciais de ação sensitivos dos nervos sural, fibular superficial e radial superficial ($< 8,8 \mu\text{V}$), a redução da amplitude do potencial de ação muscular composto dos nervos ulnar e tibial posterior, a redução da velocidade de condução do potencial de ação muscular composto do nervo ulnar no segmento do antebraço ($< 43 \text{ m/s}$) e a presença de dispersão temporal frequente. Enquanto os seguintes achados sugerem HNPP: o aumento desproporcional da latência distal do nervo mediano motor e a presença de bloqueio de condução.

REFERÊNCIAS¹

AGRAWAL, A.; PANDIT, L.; DALAL, M.; SHETTY, J.P. Neurological manifestations of Hansen's disease and their management. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, 107: 445-454, 2005.

AKOBENG, A. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. **Acta Paediatr.**, 96: 644-647, 2007.

AMATO, A.A.; GRONSETH, G.S.; CALLERAME, K.J.; KAGAN-HALLETT, K.S.; BRYAN, W.W.; BAROHN, R.J. Tomaculous neuropathy: a clinical and electrophysiological study in patients with and without 1.5Mb deletions in chromosome 17p11.2. **Muscle Nerve**, 19: 16-22, 1996.

ANDERSSON, P.B; YUEN, E.; PARKO, K.; SO YUEN, T. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **Neurology**, 54(1): 40-44, 2000.

ANDRADE, G.B. **Aspectos neurofisiológicos da hanseníase** (dissertação). Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2010.

ANDREADOU, E.; YAPIJAKIS, C.; PARASKEVAS, G.P.; STAVOPOULOS, P.; KARADIMAS, C.; ZIS, V.P.; DAVAKI, P.; KARANDREAS, N.; RENTZOS, M.; TSAKANIKAS, C.; VASSILOPOULOS, D.; PAPAGEORGIU, C. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: the same molecular defect can result in diverse clinical presentations. **J. Neurol.**, 243 (3): 225-230, 1996.

ANTIA, N.H.; PANDYA, S.S.; DASTUR, D.K. Nerves in the arm in leprosy. I. Clinical, electrodiagnostic and operative aspects. **Int. J. Lepr.**, 38: 12-28, 1970.

ANTIA, N.H.; MEHTA, L.N.; SHETTY, V.P.; IRANI, P.F. Clinical, electrophysiological, quantitative, histological and ultrastructural studies of the index branch of the radial cutaneous nerve in leprosy. 1. Preliminary report. **Int. J. Lepr.**, 43:106-113, 1975.

ARAÚJO, S.; FREITAS, L.O.; GOULART, L.R.; GOULART, I.M.B. Molecular Evidence for the Aerial Route of Infection of Mycobacterium leprae and the Role of Asymptomatic Carriers in the Persistence of Leprosy. **Clin. Infec. Dis.**, 63 (11):1412-1420, 2016.

ARRUDA, A.P; MARQUES JR, W.; FOSS, N.T.; GARBINO, J.A.; VIRMOND, M.; BARREIRA, A.A. Near nerve potential of sural nerve in leprosy. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 62(3-A): 571-574, 2004.

AZULAY, R.D. Imunologia (Parte 1). In TALHARI, S. e NEVES, R.G. **Hanseníase**. 3ª ed. Manaus: Funcomiz; p.93-96, 1997.

¹ De acordo com UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: Parte I (ABNT). 3ª Ed., 2016.

BACCAREDA-BOY, A.; MASTROPAOLI, C.; PASTORINO, P.; SACCO, G; FARRIS, G. Electromyographic findings in leprosy. **Int. J. Lepr.** 31: 531-532, 1963.

BAKKERS, M.; FABER, C.G.; REULEN, J.P.H.; HOEIJMAKERS, J.G.J.; VANHOUTTE, E.K.; MERKIES, I.S.J. Optimizing temperature threshold testing in small-fiber neuropathy. **Muscle Nerve**, 51 (6): 870-876, 2015.

BAR, C.; VILLÉGA, F.; ESPIL, C.; HUSSON, M.; PEDESPAN, J.M.; ROUANET, M.F. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood: Report of three cases. **Arch. Pediatr.**, Mar; 24(3): 260-262, 2017.

BARCHI, R.L. Excitation and conduction in nerve. In SUMNER, A.J. **The Physiology of Peripheral Nerve Disease**. Philadelphia, W.B. Saunders Company, p. 981-1015, 1980.

BATHALA, L.; KUMAR, K.; PATHAPATI, R.; JAIN, S.; VISSER, L.H. Ulnar neuropathy in Hansen disease: clinical, high-resolution ultrasound and electrophysiologic correlations. **J Clin. Neurophysiol.**, 29(2): 190-193, 2012.

BATHALA, L.; KRISHNAM, V.; KUMAR, H.K.; NELADIMMANAHALLY, V.; NAGARAJU, U.; KUMAR, H.M.; TELLEMAN, J.A.; VISSER, L.H. Extensive sonographic ulnar nerve enlargement above the medial epicondyle is a characteristic sign in Hansen's neuropathy. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, Jul 28; 11 (7): e0005766. doi: 10.1371/journal.pntd.0005766. [Epub ahead of print], 2017.

BEALES, D.; FARY, R.; LITTLE, C.; NAMBIAR, S.; SVEINALL, H.; YEE, Y.L.; TAMPIN, B.; MITCHELL, T. Characterisation of pain in people with hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. **J. Neurol.**, Dec; 264 (12): 2464-2471, 2017.

BEHSE, F.; BUCHTHAL, F.; CARLSEN, F.; KNAPPEIS, G.G. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: electrophysiological and histopathological aspects. **Brain**, 95(4): 777-794, 1972.

BEYDOWN, S.R.; SYKES, S.N.; GANGULY, G.; LEE, T.S. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: description of seven patients without known family history. **Acta Neurol. Scand.**, 117(4): 226-272, 2008.

BEYDOUN, S.R.; CHO, J. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: two cases of difficult diagnosis. **J. Clin. Neuromuscul. Dis.**, 15 (1): 28-33, 2013.

BHUSTAN, P.; SARDANA, K.; KORANNE, R.V.; CHOUDHARY, M.; MANJUL, P. Diagnosing multibacillary leprosy: A comparative evaluation of diagnostic accuracy of slit-skin smear, bacterial index of granuloma and WHO operational classification. **Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.**, 74: 322-326, 2008.

BIRD, T.D. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. In: PAGON, R.A. et al. (Ed.). **Gene Reviews** (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Disponível em: <<http://www.genereviews.org>>. Updated 2014. Acesso em 15 jan. 2017.

BIRDI, T.J.; ANTIA, N.H. Mechanisms involved in peripheral nerve damage in leprosy with special reference to insights obtained from *in vitro* studies and the experimental mouse model. **Int. J. Lepr.**, 71 (4): 345-354, 2004.

BOERKOEL, C.F.; TAKASHIMA, H.; GARCIA, C.A.; OLNEY, R.K.; JOHNSON, J.; BERRY, K.; RUSSO, P.; KENNEDY, S.; TEEBI, A.S.; SCAVINA, M.; WILLIAMS, L.L.; MANCIAS, P.; BUTLER, I.J.; KRAJEWSKI, K.; SHY, M.; LUPSKI, J.R. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. **Ann. Neurol.**, 51 (2):190-201, 2002.

BOWEN, J.R.; McDOUGALL, A.C.; MORRIS, J.H.; LUCAS, S.B.; DONAGHY, M. Vasculitic neuropathy in a patient with inactive treated lepromatous leprosy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.**, Apr; 68(4):496-500, 2000.

BRAATHEN, G.J. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth Disease. **Acta Neurol. Scand.** 126, Suppl. 193: 1-22, 2012.

BRAND, P.W. Deformity in leprosy. Orthopaedic principles and practical methods of relief. In **Leprosy in Theory and Practice**, COCHRANE, R.G. and DAVEY, T.F. 2nd ed. John Wright & Sons, Bristol, pag: 447-496, 1964.

BRAND, P.W.; FRISTSCHI, E.P. Rehabilitation in leprosy. In: HASTINGS, R.C. **Leprosy**, 1st edn. Churchill-Livingstone, Edinburgh, pp 287-319, 1985.

BRITTON, W.J.; LOCKWOOD, D.N. Leprosy. **The Lancet**, vol 363, April 10, 2004.

BROMBERG, M. Acute and chronic dysimmune polyneuropathies. In **Neuromuscular Function and Disease, Basic, Clinical and Electrodiagnostic Aspects**, BROWN, W.F.; BOLTON, C.F. and AMINFF, M.J. Vol. 2, Chapter 48, pages 1041-1060, 2002.

BROWN, T.R.; KOVINDHA, A.; WATHANADILOKKOL, U.; PIEFER, A.; SMITH, T.; KRAFT, G.H. Leprosy neuropathy: correlation of clinical and electrophysiological tests. **Indian J. Lepr.**, 68(1):1-14, 1996a.

BROWN, T.R.; KOVINDHA, A.; WATHANADILOKKOL, U.; SMITH, T.; KRAFT, G.H. Abnormalities of the sympathetic skin response in lepromatous leprosy. **Muscle Nerve**, 19: 1357-1358, 1996b.

BROWN, W.F. Acute and chronic inflammatory demyelinating neuropathies. In BROWN, W.F. & BOLTON, C.F. **Clinical Electromyography**. 2ed. Boston, Butterworth-Heinemann, p.535-559, 1993.

BROWN, W.F.; WATSON, B.V. Pathophysiology of conduction in peripheral neuropathies. In **Neuromuscular Function and Disease, Basic, Clinical and Electrodiagnostic Aspects**, BROWN, W.F.; BOLTON, C.F. and AMINFF, M.J. Volume 1, Chapter 3, pages 56-95, 2002.

BUCHTHAL, F.; ROSENFALCK, A. Sensory potentials in polyneuropathy. **Brain**, 94:241-262, 1971.

BUCHTHAL, F.; BEHSE, F. Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. I. Clinical manifestations as related to biopsy findings, nerve conduction and electromyography. **Brain**, 100(Pt 1):41–66, 1977.

BUCHTHAL, F.; ROSENFALCK, A.; BEHSE, F. Sensory potentials of normal and diseased nerves. In: DYCK, P.J. et al. **Peripheral Neuropathy**, 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p 981–1015, 1984.

CABALAR, M.; YAYLA, V.; ULUTAS, S.; SENADIM, S.; OKTAR, A.C. The clinical & neurophysiological study of leprosy. **Pak. J. Med. Sci.**, 30 (3): 501-506, 2014.

CAMPBELL, W.W. Guidelines in electrodiagnostic medicine. Practice parameter for electrodiagnostic in ulnar neuropathy at the elbow. American Association of Electrodiagnostic Medicine. **Muscle Nerve**, 22 (Suppl 8) S171-205, 1999.

CAPADIA, G.D.; SHETTY, V.P.; KHAMBATI, F.A.; GHATE, S.D. Effect of corticosteroid usage combined with multidrug therapy on nerve damage assessed using nerve conduction studies: a prospective cohort study of 365 untreated multibacillary leprosy patients. **J. Clin. Neurophysiol.**, 27: 38-47, 2010.

CARNEIRO, M.; POSSUELO, L.G.; VALIM, A.R.M. Neuropatia por hanseníase: atraso no diagnóstico ou um diagnóstico difícil? Leprosy neuropathy: delayed diagnosis or a difficult diagnosis? **Cad. Saude Pub.**, Rio de Janeiro, 27(10): 2069-2070, 2011.

CHANCE, P.F.; ALDERSON, M.K.; LEPPIG, K.A.; LENSCH, M.W.; MATSUNAMI, N.; SMITH, B.; SWANSOQ, P.D.; ODELBERG, S.J.; DISTECHE, C.M.; BIRD, T.D. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **Cell**, 72: 143-151, 1993.

CHAURASIA, R.N.; GARG, R.K.; SINGH, M.K.; VERMA, R.; SHUKLA, R. Nerve conduction studies in paucibacillary and multibacillary leprosy: a comparative evaluation. **Indian J. Lepr.**, 83(1):15-22, 2011.

CHIMELLI, L.; FREITAS, M.; NASCIMENTO, O. Value of nerve biopsy in the diagnosis and follow-up of leprosy: the role of vascular lesions and usefulness of studies in the detection of persistent bacilli. **J. Neurol.**, 244:318-323, 1997.

CHOI, Y.H.; DUNN, B. Low back pain with radicular symptoms as a presentation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: diagnostic challenges with an atypical presentation. **Muscle Nerve**, 53 (4): 655-656, 2016.

CHRESTIAN, N.; MC MILLAN, H.; POULIN, C.; CAMPBELL, C.; VAJSAR, J. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood: Case series and literature update. **Neuromuscul. Disord.**, 25: 693-698, 2015.

COLSTON, M.J. The Microbiology of Mycobacterium leprae: progress in the last 30 years (1962-1992). **Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.**, 87: 504-507, 1993.

CORRÊA, R.G.; AQUINO, D.M.; CALDAS, A.J.; AMARAL, D.K.; FRANÇA, F.S.; MESQUITA, E.R. Aspectos epidemiológicos, clínicos e operacionais de portadores de hanseníase atendidos em um serviço de referência no Estado do Maranhão. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 45(1):89-94, jan-fev, 2012.

CORTESE, A.; PICCOLO, G.; LOZZA, A.; SCHREIBER, A.; CALLEGARI, I.; MOGLIA, A.; ALFONSI, E.; PAREYSON, D. Laryngeal and phrenic nerve involvement in a patient with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). **Neuromuscul. Disord.**, 26(7): 455-548, 2016.

CROFT, R.P.; RICHARDUS, J.H.; NICHOLLS, P.G.; SMITH, W.C. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). **Lepr. Rev.**, 70(2):140-159, 1999.

CRUZ-MARTINEZ, A.; PEREZ CONDE, M.C.; RAMON Y CAJAL, S.; MARTINEZ, A. Recurrent familial polyneuropathy with liability to pressure palsies. Special regards to electrophysiological aspects of twenty-five members from seven families. **Electromyogr. Clin. Neurophysiol.**, 17: 101-124, 1977.

CRUZ-MARTINEZ, A.; BORT, S.; ARPA, J.; DUARTE, J.; PALAU, F. Clinical, genetic and electrophysiological correlation in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies with involvement of PMP22 gene at chromosome 17p11.2. **Eur. J. Neurol.**, (4): 274-286, 1997.

CRUM, B.A.; SORENSON, E.J.; ABAD, G.A.; DYCK, P.J. Fulminant case of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. **Muscle Nerve**, 23: 979-983, 2000.

CUNHA, A.Z.S. Hanseníase: aspectos da evolução do diagnóstico, tratamento e controle Leprosy: evolution aspects of its diagnosis, treatment and control. **Cien. Saude Colet.**, 7(2): 235-242, 2002.

CUNHA, F.M.B.; WERNECK, M.C.M.; SCOLA, R.H.; WERNECK, L.C. Pure neural leprosy: diagnostic value of the polymerase chain reaction. **Muscle Nerve**, v.33, p. 409-414, 2006.

DANIELSSEN, D.C.; BOECK, W. Traite de la Spedalskhed ou Elephnhatiasis des Grecs. Paris: J. B. Baillone; 1848.

DASH, M.S. A study of the conduction velocity of sensory fibers of the ulnar nerve in leprosy. **Int. J. Lepr.**, 35: 460-469, 1967.

DASTUR, D.K.; RAMAMOHAN, Y.; SHAH, J.S. Ultrastructure of lepromatous nerves. Neural pathogenesis in leprosy. **Int. J. Lepr.**, 41:47– 80, 1973.

DAVIES, D.M. Recurrent peripheral nerve palsies in a family. **Lancet**, August 7: 266-268, 1954.

DE JONG, J.G.Y. Over families met hereditaire dispositie tot het optreden van neuritiden, gecorreleerd met migraine. **Psychiat. Neurol. Bl. Amst.**, 50:60, 1947.

DEL COLLE, R.; FABRIZI, G.M.; TURAZZINI, M.; CAVALLARO, T.; SILVESTRI, M.; RIZZUTO, N. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: electrophysiological and genetic study of a family with carpal tunnel syndrome as only clinical manifestation. **Neurol. Sci.**, 24:57–60, 2003.

DESIKAN, K.V. Viability of Mycobacterium leprae outside the human body. **Lepr. Rev.**, 48:231-235, 1977.

DIVEKAR, S.C. Electrodiagnostic studies in leprosy. In ANTIA, N.H. and DASTUR, D.K. (eds): **Symposium on Leprosy** (University of Bombay). J.J. Group of Hospitals, Bombay, India. Feb-Mar, p.72, 1965.

DONDE, S.V.; SHAH, A.; ANTIA, N.H. Nerve conduction in leprosy: in vivo and in vitro study. **Lepr. India**, 55(1):12-21, 1983.

DRULOVIC, J.; DOZIC, S.; LEVIC, Z.; STOJSAVLJEVIC, N.; TRIKIC, R.; CVETKOVIC, D.; APOSTOLSKI, S. Unusual association of multiple sclerosis and tomaculous neuropathy. **J. Neurol. Sci.**, 157 (2): 217-222, 1998.

DUBOURG, O.; MOUTON, P.; BRICE, A.; LEGUERN, E.; BOUCHE, P. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **Neuromuscul. Disord.**, 10: 206-208, 2000.

EARL, C.J.; FULLERTON, P.M.; WAKEFIELD, G.S.; SCHUTTA, H.S. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical and electrophysiological study of four families. **Q. J. Med.**, 33: 481-498, 1964.

ELIAS, J.; NOGUEIRA-BARBOSA, M.H.; FELTRIN, L.T.; FURINI, R.B.; FOSS, N.T.; MARQUES JR, W.; SANTOS, A.C. Role of ulnar nerve sonography in leprosy neuropathy with electrophysiologic correlation. **J. Ultrasound Med.**, 28:1201–1209, 2009.

FARIA, C. R.; SILVA, I.M. Electromyographic diagnosis of leprosy. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v.48, n. 4, p.403-413, 1990.

FELICE, K.J.; POOLE, R.; BLAIVAS, M.; ALBERS, J.W. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies masquerading as slowly progressive polyneuropathy. **Eur. Neurol.**, 34: 173-176, 1994.

FIGUEIREDO, I.A.; SILVA, A.A. Increase in leprosy detection rates in São Luís, Maranhão, Brazil, from 1993 to 1998: is the endemic expanding? **Cad. Saude Publica**, Mar-Apr;19(2):439-45, 2003.

FOLEY, C.; SCHOFIELD, I.; EGLON, G.; BAILEY, G.; CHINNERY, P.F.; HORVATH, R. Charcot-Marie-Tooth disease in Northern England. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** 83: 572-573, 2012.

FOSS, N.T.; CALLERA, F.; ALBERTO, F.L. Anti-PGL-1 levels in leprosy patients and their contacts. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, 26 (1): 43-51, 1993.

FOSS, N.T. Imunologia (Parte 2). In TALHARI, S. e NEVES, R.G. **Hanseníase**. 3ª Ed. Manaus: Funcomiz, p.97-102, 1997.

FREITAS, M.R.; NASCIMENTO, O.J.M.; CHIMELLI, L.; MARQUES, H.J.A. Polineuropatia. Estudo de 407 casos atendidos no Hospital Universitário Antonio Pedro de 1978 a 1989. **Rev. Bras. Neurol.**, 26: 165-169, 1990.

FUGLSANG-FREDERIKSEN, A.; PUGDAHL, K. Current status on electrodiagnostic standards and guidelines in neuromuscular disorders. **Clin. Neurophysiol.**, 122: 440–455, 2011.

FUSCO, C.; SPAGNOLI, C.; SALERNO, G.G.; PAVLIDIS, E.; FRATTINI, D.; PISANI, F. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP): report of a family with a new point mutation in PMP22 gene. **Italian J. Ped.**, 43:97 DOI 10.1186/s13052-017-0414-4, 2017.

GABELLE, A.; VALLAT, J.M.; FLABEUL, B.; ANDRE, P.; CAMU, W. Sensory-motor neuropathy: A slow and misleading case of leprosy. **Rev. Neurol.**, (Paris);164:964-968, 2008.

GABREËLS-FESTEN, A.A.; GABREËLS, F.J.; JOOSTEN, E.M.; VINGERHOETS, H.M.; RENIER, W.O. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood. **Neuropediatrics**, 23: 138-143, 1992.

GABREËLS-FESTEN, A.A.; WETERING, R.V. Human nerve pathology caused by different mutational mechanisms of the PMP-22 gene. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, 883: 337-343, 1999.

GARBINO, J.A. Manejo clínico das diferentes formas de comprometimento da neuropatia hanseniana. **Hansen Int.**, (nº especial) 6:93-99, 1998.

GARBINO, J.A.; URA, S.; BELONE, A.F.F.; MARCIANO, L.H.S.C.; FLEURY, R.N. Clinical and diagnostic aspects of the primarily neural leprosy Aspectos clínicos e diagnósticos da hanseníase primariamente neural. **Hansen Int.**, 29(2): 130-136, 2004.

GARBINO, J.A.; VIRMOND, M.C.; URA, S.; SALGADO, M.H.; NAAFS, B. A randomized clinical Trial of oral steroids for ulnar neuropathy in type 1 and 2 leprosy reactions. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 66(4):861-867, 2008.

GARBINO, J.A.; NAAFS, B.; URA, S.; SALGADO, M.H.; VIRMOND, M. Neurophysiological patterns of ulnar nerve neuropathy in leprosy reactions. **Lepr. Rev.**, 81, 206– 215, 2010.

GARBINO, J.A.; MARQUES JR, W.; BARRETO, J.A.; HEISE, C.O.; RODRIGUES, M.M.J.; ANTUNES, S.L.; SOARES, C.T.; FLORIANO, M.C.; NERY, J.A.; TRINDADE, M.A.B.; CARVALHO, N.B.; ANDRADA, N.C.; BARREIRA, A.A.; VIRMOND, M.C.L.

Primary neural leprosy: systematic review. Hanseníase neural primária: revisão sistemática. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 71(6):397-404, 2013.

GARBINO, J.A.; HEISE, C.O.; MARQUES Jr, W. Assessing nerves in leprosy. **Clin. Dermatol.**, 34: 51-58, 2016.

GASCHIGNARD, J.; GRANT, A.V.; THUC, N.V.; ORLOVA, M.; COBAT, A.; HUONG, N.T.; BA, N.N.; THAI, V.H.; ABEL, L.; SCHURR, E.; ALCAIS, A. Pauci- and Multibacillary leprosy: Two distinct, genetically neglected diseases. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, May 24; 10 (5): e0004345. doi: 10.1371/journal.pntd.0004345. eCollection, 2016.

GHIGLIONE, E.; BERONO, A.; RENI, L.; ABRUZZESE, M. Leprous neuropathy: a clinical and neurophysiological study. **J. Peripher. Nerv. Syst.**, 9:120–121, 2004.

GINANNESCHI, F.; FILIPPOU, G.; GIANNINI, F.; CARLUCCIO, M.A.; ADINOLFI, A.; FREDIANI, B.; DOTTI, M.T.; ROSSI, A. Sonographic and electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **J. Peripher. Nerv. Syst.**, 17: 391-398, 2012.

GIRDHAR, B.K. Neuritic leprosy. **Ind. J. Lepr.**, 68:35–42, 1996.

GONÇALVES, S.D.; SAMPAIO, R.F.; ANTUNES, C.M.F. Ocorrência de neurite em pacientes com hanseníase: análise de sobrevida e fatores preditivos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 41:464-469, 2008.

GONNAUD, P.M.; STUTTZ, F.; FOURBIL, Y.; BONNEBOUCHE, C.; TRANCHANT, C.; WARTER, J.M.; CHAZOT, G.; BADY, B.; VIAL, C.; BRECHARD, A.S.; VANDENBERGHE, A. DNA analysis as a tool to confirm the diagnosis of asymptomatic hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) with further evidence for the occurrence of de novo mutations. **Acta Neurol. Scand.**, 92: 313-318, 1995.

GOUIDER, R.; LEGUERN, E.; GUGENHEIM, M.; TARDIEU, S.; MAISONABE, T.; LEGER, J.M.; VALLAT, J.M.; AGID, Y.; BOUCHE, P.; BRICE, A. Clinical, electrophysiologic and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. **Neurology**, 45: 2018-2023, 1995.

GOULART, I.M.B.; PENNA, G.O.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao Mycobacterium leprae. **Rer. Soc. Bras. Med. Trop.**, 35 (4):365-375, 2002.

GRANGER, C.V. Nerve conduction and correlative clinical studies in a patient with tuberculoid leprosy. **Am. J. Phys. Med.**, 45: 244-250, 1966.

GRIMAUD, J.; CHAPUIS, F.; MILLAN, J. Segmental ulnar nerve conduction in Hansen's disease. **Rev. Neurol.**, (Paris), 150(11):791-795, 1994.

GROENEN, G.; SAHA, N.G.; RASHID, M.A.; HAMID, M.A.; PATTYN, S.R. Classification of the leprosy cases under field conditions in Bangladesh: II reliability of clinical criteria. **Lepr. Rev.** 66:134-143, 1995.

GUO, J.; WANG, L.; ZHANG, Y.; WU, J.; ARPAG, S.; HU, B.; IMHOF, B.A.; TIAN, X.; CARTER, B.D.; SUTER, U.; LI, J. Abnormal junctions and permeability of myelin in PMP22 deficient nerves. **Ann. Neurol.** 75 (2):255-265, 2014.

GUPTA, B.K.; KOCHAR, D.K. Study of nerve conduction velocity, somatosensory evoked potential and late responses of posterior tibial nerve in leprosy. **Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.**, 62:586-93, 1994.

HACKETT, E.R.; SHIPLEY, D.E.; LIVENGOOD, R. Motor nerve conduction velocity studies in patients with leprosy. **Int. J. Lepr.**, 36: 282-287, 1968.

HAANPÄÄ, M.; LOCKWOOD, D.N.; HIETAHARJU, A. Neuropathic pain in leprosy. **Lepr. Rev.**, 75:7-18, 2004.

HANLEY, J.A.; Mc NEIL, B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Radiology**, 143: 29-36, 1982.

HANSEN, G.A. *Bacillus leprae*. **Nordiskt Medicinskt Arkiv**, volume 12, pages: 32-42. Article first published online: 24 Apr 2009, 1880.

HARDING, A.E.; THOMAS, P.K. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. **Brain**, 103:259-80, 1980a.

HARDING, A.E.; THOMAS, P.K. Hereditary distal spinal muscular atrophy. A report on 34 cases and a review of the literature. **J. Neurol. Sci.** 45: 337-348, 1980b.

HARGRAVE, J.C., MARION, M. **Leprosy Rev.**, 35, 78, 1964.

HERSKOVITS, E; CHAMOLES, N. Neurolepra: valor de la electromiografia. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 29: 337-340, 1971.

HIETAHARJU, A.; CROFT, R.; ALAM, R.; BIRCH, P.; MONG, A.; HAANPÄÄ, M. The existence of chronic neuropathic pain in treated leprosy. **Lancet** 356:1080-1081, 2000.

HONG, Y.H.; KIM, M.; SING, J.J.; KIM, S.H.; LEE, K.W. Clinical and electrophysiologic features of patients with 17p11.2 deletion. **Acta Neurol. Scand.**, 108: 352-358, 2003.

HUSAIN, S.; MALAVIYA, G.N. Early nerve damage in leprosy: an electrophysiological study of ulnar and median nerves in patients with and without clinical neural deficits. **Neurol. India**, 55(1):22-26, 2007.

INFANTE, J.; GARCIA, A. COMBARROS, O; MATEO, J.I.; BERCIANO, J.; SEDANO, M.J.; GUTIERREZ-RIVAS, E.J.; PALAU, F. Diagnostic strategy for familial

and sporadic cases of neuropathy associated with 17p11.2 deletion. **Muscle Nerve**, 24(9): 1149-1155, 2001.

IYER, V.; THIRKANNAD, S. Focal hand dystonia in a patient with nerve neuropathy at the elbow. **Hand (NY)**, Dec 5(4): 453-457, 2010.

JACOBS, J.M.; SHETTY, V.P.; ANTIA, N.H. Teased fibre studies in leprous neuropathy. **J. Neurol. Sci.**, 79:301-13, 1987.

JACOBS, J.M.; SHETTY, V.P.; ANTIA, N.H. A morphological study of nerve biopsies from cases of multi-bacillary leprosy given multi-drug therapy. **Acta Neuropathol.**, 85: 533-541, 1993.

JANKLOWITZ, S.K.; BURKE, D. Pathophysiology of HNPP explored using axonal excitability. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** 84: 806-812, 2013.

JANKOVIC, J.; van der LINDEN, C. Dystonia and tremor induced by peripheral trauma: predisposing factors. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, 1: 1512-1519, 1988.

JARDIM, M.R.; ANTUNES, S.L.; SANTOS, A.R.; et al. Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. **J. Neurol.**, 250:806-809, 2003.

JARDIM, M.R.; CHIMELLI, L.; FARIA, S.C.; FERNANDES, P.V.; COSTA NÈRI, J.A.; SALES, A.M.; et al. Clinical, electroneuromyographic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre. **Lepr. Rev.**, 75(3):242-253, 2004.

JARDIM, M.R.; ILLARRAMENDI, X.; NASCIMENTO, O.J.; NERY, J.A.; SALES, A.M.; SAMPAIO, E.P.; SARNO, E.N. Pure neural leprosy: steroids prevent neuropathy progression. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 65:969-973, 2007.

JARDIM, M.R.; VITAL, R.; HACKER, M.A.; NASCIMENTO, M.; BALASSIANO, S.L.; SARNO, E.N.; ILLARRAMENDI, X. Leprosy neuropathy evaluated by NCS is independent of the patient's infectious state. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, 131: 5–10, 2015.

JEFFERSON, D.; EAMES, R.A. Subclinical entrapment of the lateral femoral cutaneous nerve: an autopsy study. **Muscle Nerve**, 2 (2): 145-154, 1979.

JOB, C.K.; DESIKAN, K.V. Pathologic changes and their distribution in peripheral nerves in lepromatous leprosy. **Int. J. Lepr.**, 36:257, 1968.

JOB, C.K. Nerve damage in leprosy. **Int. J. Lepr.**, 57:532-9, 1989.

JOB, C.K. Recent histopathological studies in leprosy, with particular reference to early diagnosis and leprous neuropathy. **Indian J. Lepr.**, Apr-Sep;79(2-3):75-83, 2007.

JOB, C.K.; JAYAKUMAR, J.; KEARNEY, M.; GILLIS, T.P. Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, 78 (3): 518-521, 2008.

JOPLING, W.H. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, Sep 50(5): 478-480, 1956.

JOPLING, W.H.; MORGAN-HUGHES, J.A. Pure neural tuberculoid leprosy. **Br. Med. J.**, 2:788, 1965.

JOY, J.L.; OH, S. Tomaculous neuropathy presenting as acute recurrent polyneuropathy. **Ann. Neurol.**, 26: 98-100, 1989.

JULIÃO, O.F.; SAVOY, C.V. Eletrodiagnóstico na lepra. **Rev. Bras. Leprol.**, 3: 271-302, 1942.

KAKU, D.A.; PARRY, G.J.; MALAMUT, R.; LUPSKI, J.R.; GARCIA, C.A. Uniform slowing of conduction velocities in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy type 1. **Neurology**, 43: 2664-2667, 1993.

KAKU, D.A.; ENGLAND, J.D.; SUMNER, A.J. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. **Brain**, (17) 941-947, 1994.

KARADIMA, G.; KOKOTIS, P.; KALFAKIS, N.; VASSILOPOULOS, D.; PANAS, M. Bell's palsy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP): Is there a common genetic background? **J. Clin. Neurosci.**, 20: 1042, 2013.

KAR, S.; KRISHNAN, A.; SINGH, N.; SINGH, R.; PAWAR, S. Nerve damage in leprosy: An electrophysiological evaluation of ulnar and median nerves in patients with clinical neural deficits: A pilot study. **Indian Dermatol. Online J.**, 4(2):97-101, 2013.

KARAT, A.B. The growth of *Mycobacterium leprae* in the foot pads of Swiss white mice (Rockefeller strain) without constant thermoregulation. **Lepr. Rev.**, Apr; 41 (2): 93-99, 1970.

KHAMBATI, F.A.; SHETTY, V.P.; GHATE, S.D.; CAPADIA, G.D. Sensitivity and specificity of nerve palpation, monofilament testing and voluntary muscle testing in detecting peripheral nerve abnormality, using nerve conduction studies as gold standard; a study in 357 patients. **Lepr. Rev.**, 80:34-50, 2009.

KHAN, A.; KORANNE, R.V.; BAJAI, P.; RAVI, B. Clinico-histopathological correlation of skin and nerve in leprosy. **J. Dermatol.**, 31(8):632-66, 2004.

KIMURA, J. Consequences of peripheral nerve demyelination: basic and clinical aspects. **Can. J. Neurol. Sci.**, 20: 263-270, 1993.

KOEHLER, P.J. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (The first publication -1947), **Neurology**, 60: 1211-1213, 2003.

KOEHLER, P.J.; BAAS, F. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Diagnosis in the first family (1947) confirmed. **J. Peripher. Nerv. Syst.**, 17(4): 412-413, 2012.

KOIKE, H.; HIRAYAMA, M.; YAMAMOTO, M.; ITO, H.; HATTORI, N.; UMEHARA, F.; ARIMURA, K.; IKEDA, S.; ANDO, Y.; NAKAZATO, M.; KAJI, R.; HAYASAKA, K.; NAKAGAWA, M.; SAKODA, S.; MATSUMURA, K.; ONODERA, O.; BABA, M.; YASUDA, H.; SAITO, T.; KIRA, J.; NAKASHIMA, K.; OKA, N.; SOBUE, G. Age associated axonal features in HNPP with 17p11.2 deletion in Japan. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, 76 (8):1109–14, 2005.

KUHLENBÄUMER, G.; HANNIBAL, M.C.; NELIS, E.; SCHIRMACHER, A.; VERPOORTEN, N.; MEULEMAN, J.; WATTS, G.D.; DE VRIENDT, E.; YOUNG, P.; STÖGBAUER, F.; HALFTER, H.; IROBI, J.; GOOSSENS, D.; DEL-FAVERO, J.; BETZ, B.G.; HOR, H.; KURLEMANN, G.; BIRD, T.D.; AIRAKSINEN, E.; MONONEN, T.; SERRADELL, A.P.; PRATS, J.M.; VAN BROECKHOVEN, C.; DE JONGHE, P.; TIMMERMAN, V.; RINGELSTEIN, E.B.; CHANCE, P.F. Mutations in SEPT9 cause hereditary neuralgic amyotrophy. **Nat. Genet.**, 37 (10): 1044-1046, 2005.

KUMAR, N.; COLE, J.; PARRY, G.J. Variability of presentation in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy results in underrecognition. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, 883: 344-350, 1999.

KUMAR, P.; SAXENA, R.; MOHAN, L.; THACKER, A.K.; MUKHIJA, R.D. Peripheral nerve abscess in leprosy: report of twenty cases. **Indian J. Lepr.**, Apr-Jun; 69(2):143-7, 1997.

KUMAR, A.; GIRDHAR, A.; GIRDHAR, B.K. Nerve thickening in leprosy patients and risk of paralytic deformities: a field based study in Agra, India. **Lepr. Rev.**, 75:135-142, 2004.

KUMAR, N.; MALHOTRA, H.S.; GARG, R.K.; LALLA, R.; MALHOTRA, K.P.; JAIN, A.; RIZVI, I. Comprehensive electrophysiology in leprosy neuropathy - Is there a clinico-electrophysiological dissociation? **Clin. Neurophysiol.**, Aug 127(8): 2747-2755, 2016.

LANDAU, M.E.; CAMPBELL, W.W. Clinical features and electrodiagnosis of ulnar neuropathies. **Phys. Med. Rehabil. Clin.**, 24: 49-66, 2013.

LE FORESTIER, N.; LEGUERN, E.; COULLEN, P.; BIROUK, N.; MAISONABE, T.; BRICE, A.; LEGER, J.M.; BOUCHE, P. Recurrent polyradiculoneuropathy with the 17p11.2 deletion. **Muscle Nerve**, 20: 1184-1186, 1997.

LENSSEN, P.P.; GABREËLS-FESTEN, A.A.; VALENTIJN, L.J.; JONGEN, P.J.; VAN BEERSUM, S.E.; VAN ENGELEN, B.G.; VAN WENSEN, P.J.; BOLHUIS, P.A.; GABREËLS, F.J.; MARIMAN, E.C. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Phenotypic differences between patients with the common deletion and a PMP22 frame shift mutation. **Brain**, 121: 1451–1458, 1998.

LEWIS, R.A.; SUMNER, A.J. The electrodiagnostic distinctions between chronic familial and acquired demyelinating neuropathies. **Neurology**, 32: 592-596, 1982.

LEWIS, R.A.; SUMNER, A.J.; SHY, M. Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies: reappraisal in the era of molecular diagnosis. **Muscle Nerve**, 23: 1472-1487, 2000.

LI, J.; KRAJEWSKI, K.; SHY, M.E.; LEWIS, R.A. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. The electrophysiology fits the name. **Neurology**, 58: 1769-1773, 2002.

LI, J.; GHANDOUR, K.; SHY, R.R.; KRAJEWSKI, K.M.; SHY, M.E.; NICHOLSON, G.A. Stoichiometric alteration of PMP22 protein determines the phenotype of HNPP. **Arch. Neurol.**, 64: 974-978, 2007.

LI, J.; PARKER, B.; MARTYN, C.N.; GUO, J. The PMP-22 gene and its related diseases. **Mol. Neurobiol.**, 47: 673-698, 2013.

LI, J. Molecular regulators of nerve conduction — Lessons from inherited neuropathies and rodent genetic models. **Exp. Neurol.**, 267: 209-218, 2015.

LIMA, M.A.R.; PRATA, M.O.; MOREIRA, D. Perfil da hanseníase no Distrito Federal no período de 2000 a 2005. **Comun. Ciênc. Saúde**; 19: 163-170, 2008.

LIMA, P.O.; CUNHA, F.M.; GONÇALVES, H.; AIRES, M.A.; ALMEIDA, R.L.; KERR, L.R. Correlation between clinical tests and electroneuromyography for the diagnosis of leprosy neuropathy. **Lepr. Rev.**, Mar 87(1): 60-70, 2016.

LOCKWOOD, D.N. Leprosy elimination: a virtual phenomenon or a reality? **Brit. Med. J.**, 324: 1516-1518, 2002.

LONGO, J.D.M.; CUNHA, R.V. Perfil clínico-epidemiológico dos casos de hanseníase atendidos no Hospital Universitário em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, de janeiro de 1994 a julho de 2005. **Hansen Int.**, 31:9-14, 2006.

LOPES, J.; LE GUERN, E.; GOUIDER, R.; TARDIEU, S.; ABBAS, N.; BIROUK, N.; GUGENHEIM, M.; BOUCHE, P.; AGID, Y.; BRICE, A. Recombination Hot Spot in a 3.2-Kb region of the Charcot-Marie-Tooth 1A repeat sequences: new tools for molecular diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy and Charcot-Marie-Tooth type 1a. **Am. J. Hum. Genet.**, 58: 1223-1230, 1996.

LORENZONI, P.J.; SCOLA, R.H.; CARDOSO, J.; KAY, C.S.K.; FUGMANN, E.A.; MARQUES JR, W.; SILVADO, C.S.; WERNECK, L.C. Swallowing dysfunction in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 66(4): 898-900, 2008.

LORENZONI, P.J.; KAY, C.S.; CAVALET, C.; ARNDT, R.C.; WERNECK, L.C.; SCOLA, R.H. Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies: A Single-Center Experience in Southern Brazil. **Neurol. Int.** Sep 30; 8(3): 54-56, 2016.

LOURENÇO, C.M.; DUPRÉ, N.; RIVIÈRE, J.B.; ROULEAU, G.A.; MARQUES, V.D.; GENARI, A.B.; SANTOS, A.C.; BARREIRA, A.A.; MARQUES JR, W. Expanding the differential diagnosis of inherited neuropathies with non-uniform conduction: Andermann syndrome. **J. Peripher. Nerv. Syst.**, 17: 123-127, 2012.

LUIGETTI, M.; DELGRANDE, A.; CONTE, A.; MONACO, M.L.; BISOGNI, G.; ROMANO, A.; ZOLLINO, M.; ROSSINI, P.M.; SABATELLI, M. Clinical, neurophysiological and pathological findings of HNPP patients with 17p12 deletion: a single-centre experience. **J. Neurol. Sci.**, 341:46–50, 2014.

LUGÃO, H.B.; NOGUEIRA-BARBOSA, M.H.; MARQUES, W.JR; FOSS, N.T.; FRADE, M.A. Asymmetric nerve enlargement: a characteristic of leprosy neuropathy demonstrated by ultrasonography. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, 9 (12): e0004276. doi: 10.1371/journal.pntd.0004276. eCollection, 2015.

LUMSDEN, C.E. Leprosy and the Schwann cells in vitro and *in vivo*. In COCHRANE, R.D., **Leprosy in Theory and Practice**. Bristol John Wright & Sons Ltd., 221-250, 1959.

LUPSKI, J.R.; DEOCA-LUNA, R.M.; SLAUGENHAUPT, S.; PENTAO, L.; GUZZETTA, V.; TRASK, B.J.; SAUCEDO-CARDENAS, O.; BARKER, D.F.; KILLIAN, J.M.; GARCIA, C.A; CHAKRAVARTI, A.; PATEL, P.I. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. **Cell**, 66: 219-32, 1991.

LUPSKI, J.R.; CHANCE, P.F. Hereditary motor and sensory neuropathies involving altered dosage of mutation of PMP22: The CMT1A duplication and HNPP deletion. In DICK, P.J.; THOMAS, P.K. **Peripheral Neuropathy**. 4th edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 1659-1680, 2005.

MADIGAN, C.A.; CAMBIER, C.J.; KELLY-SCUMPIA, K.M.; SCUMPIA, P.O.; CHENG, T.Z.; ZAILAA, J.; BLOOM, B.R.; MOODY, D.B.; SMALE, S.T.; SAGASTI, A.; MODLIN, R.L.; RAMAKRISHNAN, L. A macrophage response to *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid initiates nerve damage in leprosy. **Cell**, 170 (5): 973-985, 2017.

MADRID, R.; BRADLEY, W.G. The pathology of neuropathies with thickening of myelin sheath (tomaculous neuropathy). **J. Neurol. Sci.**, 25: 45, 1975.

MAGORA, A.; SAGHER, F.; CHACO, J.; ADLER, E. An electrodiagnostic study of the lower motor unit in leprosy. **Int. J. Lepr.** 33: 829-864, 1965.

MANGANELLI, F.; PISCIOTTA, C.; DUBBIOSO, R.; MARUOTTI, V.; IODICE, R.; NOTTURNO, F.; RUGGIERO, L.; VITALE, C.; NOLARO, M.; UNCINI, A.; SANTORO, L. Electrophysiological comparison between males and females in HNPP. **Neurol. Sci.**, 34(8): 1429-1432, 2013.

MANGANELLI, F.; TOZZA, S.; PISCIOTTA, C.; BELLONE, E.; IODICE, R.; NOLANO, M.; GEROLDI, A.; CAPPONI, S.; MANDICH, P.; SANTORO, L. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a Southern Italy population. **J. Periph. Nerv. Syst.**, 19: 292–298, 2014.

MANGANELLI, F.; PISCIOTTA, C.; REILLY, M.M.; TOZZA, S.; SCHENONE, A.; FABRIZI, G.M.; CAVALLARO, T.; VITA, G.; PADUA, L.; GEMIGNANI, F.; LAURA, M.; HUGHES, R.A.C.; SOLARI, A.; PAREYSON, D.; SANTORO, L. CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK Group. Nerve conduction velocity in CMT1A: what else can we tell? **Eur. J. Neurol.**, 23: 1566– 1571, 2016.

MARK, D.B.; WONG, J.B. Tomada de decisão em medicina clínica. Parte I, Capítulo 3, págs: 18-26. Em KASPER, D.L., et al.; tradução: Ademar Valadares Fonseca et al. **Medicina Interna de Harrison**, 19. ed., Porto Alegre: AMGH, 2017.

MARQUES JR, W.; HERRERA, H.F.; TRADE, E.S.; BARREIRA, A.A. Diagnóstico das Neuropatias Periféricas. Diagnósticos sindrômicos, topográficos e etiológicos. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 50: 448-457, 1992.

MARQUES JR., W.; FOSS, N.T.; ARRUDA, A.P.; BARREIRA, A.A. Near-nerve potential in lepromatous leprosy. **Muscle Nerve**, 28: 460–463, 2003.

MARQUES JR, W.; FREITAS, M.R.; NASCIMENTO, O.J.M.; OLIVEIRA, A.B.; CALIA, L.; MELO, A.; LUCENA, R.; ROCHA, V.; BARREIRA, A.A. 17p duplicated Charcot-Marie-Tooth 1A. Characteristics of a new population. **J. Neurol.**, 252: 972-979, 2005.

MARQUES, V.D. **Contribuição do estudo da condução nervosa no diagnóstico da neuropatia hansênica**. 137f. Tese apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto da Universidade de Sao Paulo, 2017.

MARTINEZ, E.Z.; LOUZADA-NETO, F.; PEREIRA, B.B. A curva ROC para testes diagnósticos. **Cad. Saude Colet.**, Rio de Janeiro, 11 (1) 7-31, 2003.

MAYER, R.F.; GARCIA-MULLIN, R. Hereditary neuropathy by pressure palsies – a Schwann cell disorder? **Trans. Am. Neurol. Assoc.**, 93: 238-240, 1968.

McKNIGHT, J.; NICHOLLS, P.G.; LORETTA, D.; DESIKEN, K.V.; LOCKWOOD, D.N.; WILDER-SMITH, E.P.; VAN BRAKEL, W.H. Reference values for nerve function assessment among a study population in northern India: Sensory and motor nerve conduction. **Neurol. Asia**, 15(1):39-54, 2010.

McLEOD, J.G.; HARGRAVE, J.C.; WALSH, J.C.; BOOTH, G.C.; GYE, R.S. BARRON, A.S. Nerve conduction studies in leprosy. **Int. J. Lepr.**, 43: 21–31, 1975.

MEHTA, L.N.; SHETTY, P.V.; ANTIA, N.H.; IRANI, P.F. Quantitative histological and ultrastructural studies of the index branch of the radial cutaneous nerve in leprosy and its correlation with electrophysiological study. **Int. J. Lepr.**, 43:256-264, 1975.

MEIER, C.; MOLL, C. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: report of two families and review of literature. **J. Neurol.**, 228: 73-95, 1982.

MERETOJA, P; SILANDER, K.; KALIMO, H.; AULA, P.; MEREJOTA, A.; SAVONTAUS, M.L. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. **Neuromuscul. Disord.**, (8): 529-532, 1997.

MERSKEY, H.; LINDBLOM, U.; MUMFORD, J.M.; NATHAN, P.W.; SUNDERLAND, S. Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. First Version published in *Pain*, Vol. 6, 1979, pages 249-252. Updated in *Pain*, Supplement 3, 1986, pages S215-S221. Reprinted 1991. Minor Revisions 1994. In MERSKEY, H.; BOGDUK, N. **Classification of chronic pain**. Revisions prepared by an *Ad Hoc* Subcommittee of the IASP Task Force on Taxonomy. 2nd ed. Seattle, WA. IASP Press (reprinted 2002), 1994.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase** – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 54 pags, 2010a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. As diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes para a vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase com problema de saúde pública: manual técnico-operacional**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 58p.:il. Brasília, 2016. Disponível em www.saude.gov.br/svs, acesso em 15/01/2018, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia prático sobre a hanseníase**, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Indicadores epidemiológicos e operacionais de hanseníase. Brasil 2001-2017**. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/13/Indicadores-epidemiologicos-e-operacionais-de-hanseniose-Brasil-2001-a-2017.pdf>, 2018a, acesso em 27/07/2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Taxa de prevalência de hanseníase por 10.000 habitantes. Estados e regiões, Brasil, 1990 a 2017**. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/13/Taxa-de-prevalencia-de-hanseniose-1990a2017.pdf>, 2018b, acesso em 27/07/2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Hanseníase. Boletim Epidemiológico**. Vol. 49, Número 4, 2018c.

MORA-BRAMBILA, A.B.; TRUJILLO-HERNÁNDEZ, B.; COLL-CARDENAS, R.; HUERTA, M.; TRUJILLO, X.; VÁSQUEZ, C.; OLMEDO-BUENROSTRO, B.A.; MILLAN-GUERRERO, R.O.; ELIZALDE, A. Blink reflex, H-reflex and nerve-conduction alterations in leprosy patients. **Lepr. Rev.**, 77(2):114-120, 2006.

MOUTON, P.; TARDIEU, S.; GOUIDER, R.; BIROUK, N.; MAISONABE, T.; DUBOURG, O.; BRICE, A.; LEGUERN, E.; BOUCHE, P. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17 p11.2 deletion. **Neurology**, 52: 1440-1446, 1999.

MUKHERJEE, R.; ANTIA, N.H. Host-parasite interrelationship between *M. leprae* and Schwann cells in vitro. **Int. J. Lepr.**, 54:632-8, 1986.

NASCIMENTO, O.J.; FREITAS, M.R., ESCADA, T.; MARQUES JR, W.; CARDOSO, F.; PUPE, C.; DURAES, S. Leprosy late-onset neuropathy: an uncommon presentation of leprosy. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 70(6):404-406, 2012.

NATIONS, S.P.; KATZ, S.J.; LYDE, C.B.; BARONH, R.J. Leprous Neuropathy: An American Perspective. **Semin. Neurol.**, 18 (1): 113-124, 1998.

NEGESSE, Y. Comment: 'silently arising clinical neuropathy' and extended indication of steroid therapy in leprosy neuropathy. **Lepr. Rev.**, 67:230-231, 1996.

NDIAYE-NIANG, M.B.; DIABNE, M.; NDIAYE, I.P.; BOUCHER, P.; MILLAN, J. Intérêt de l'examen électromyographique dans la leper (The value of electromyographic studies in leprosy). **Acta Leprol.**, v. 4, 100: 51-58, 1986.

NELIS, E.; VANBROECKHOOVEN, C.; DEJONGUE, P.; LOFGREN, A.; VANDERBERGUE, A.; LATOUR, P.; LEGUERN, E.; BRICE, A. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. **Eur. J. Hum. Genet.**, 4: 25-33, 1996.

NICHOLSON, G.A.; VALENTIJIN, L.J.; CHERRYSON, A.K.; KENNERSON, M.L.; BRAGG, T.L.; DE KROON, R.M., ROSS, D.A.; POLLARD, J.D.; MCLEOD, J.C.; BOLHUIS, P.A.; BAAS, F. A frame shift mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (published erratum appears in Nat Genet 1994; 7:113). **Nat. Genet.**, 6: 263-266, 1994.

NG, V.; ZANAZZI, G.; TIMPL, R.; TALTS, J.F.; SALZER, J.L.; BRENNAN, P.J.; RAMBUKKANA, A. Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. **Cell**, 103:511-24, 2000.

NOGUÉS, M.; BARROSO, F.; RIVERO, A.; CAMMAROTA, A.; LEIGUARDA, R. Pain: Unusual presentation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). **Posters/Clin. Neurophysiol.**, 117, S121-S336, 2006.

NOORDEEN, S.K. Epidemiology of (Poly) Neuritic type of leprosy. **Lepr. India**, 44:90-6, 1972.

OLIVEIRA, A.P.M.; PEREIRA, R.C.; ONOFRE, P.T.; MARQUES, V.D.; ANDRADE, G.B.; MARQUES JR, W. Clinical and neurophysiological features of the hereditary neuropathy with liability to pressure palsy due to 17p11.2 deletion. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 74 (2): 99-105, 2016.

OLNEY, R.K. Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block. **Muscle Nerve**, 22 (Suppl 8): S225-S229, 1999.

OOI, W.W.; SRINIVASAN, J. Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects. **Muscle Nerve.**, 30(4):393-409, 2004.

ORSTAVIK, K.; HEIER, M.S.; YOUNG, P.; STOGBAUER, F. Brachial plexus involvement as the only expression of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **Muscle Nerve**, (24): 1093-1096, 2001.

PAASSEN, B.W.; KOOL, A.J.; SPAENDONCK-ZWARTS, K.; VERHAMME, C.; BAAS, F.; VISSER, M. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **Orphanet J. Rare Dis.**; 9 (38): 1-15, 2014.

PARDAL-FERNANDEZ, J.M.; EZSOL-LENDVAI, S.; RODRIGUEZ-VASQUEZ, M.; AGUDO-MENA, J.L.; GODES-MEDRANO, B. Pure neural leprosy. Diagnostic aspects of a clinical case. **Rev. Neurol.**, Sep 16;63(6):257-261, 2016.

PAREYSON, D.; SCAIOLI, S.; TARONI, F.; BOTTI, S., LORENZETTI, M.S.; SOLARI, A.; CIANO, C.; SGHIRLANZONI, A. Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2-12 deletion. **Neurology**, 46: 1133-1137, 1996.

PARK, S.H.; GOO, J.M.; JO, C.H. Receiver operating characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists. **Korean J. Radiol.**, 5: 11-18, 2004.

PARRY, G.; HORTON, M. **Homepage da HNPP (HNPP web site)**. Disponível em <<http://www.hnpp.org>>. Number of people with HNPP. Updated 2008. Acesso em 01/09/2015, 2008.

PERUGULA, M.; UPPAL, G.; CHUQUILIN, M. Acute demyelinating polyneuropathy as presentation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in a patient who exercised regularly in the Army. **J. Clin. Neuromuscul. Dis.**, Jun 18 (4): 228-234, 2017.

PETERS, E.S.; ESHIET, A.L. Male-female (sex) differences in leprosy patients in south eastern Nigeria: females present late diagnosis and treatment and have higher rates of deformity. **Lepr. Rev.**, 73: 262-267, 2002.

POLONI, T.E.; MERLO, I.M.; ALFONSI, E.; MARINOU-AKTIPI, K. ARRIGO, A.; TARONI, F.; CERONI, M. Facial nerve is liable to pressure palsy. **Neurology**, 51: 320-322, 1998.

POTOCKI, L.; CHEN, K.S.; KOEUTH, T.; KILLIAN, J.; IANNACCONE, S.T.; SHAPIRA, S.K.; KASHORK, C.D.; SPIKES, A.S.; SHAFFER, L.G.; LUPSKI, J.R. DNA rearrangements on both homologues of chromosome 17 in a mildly delayed individual with a family history of autosomal dominant carpal tunnel syndrome. **Am. J. Hum. Genet.**, 64: 471, 1999.

RAEYMAEKERS, P.; TIMMERMAN, V.; NELIS, E.; DEJONGHE, P.; HOOGENDIJK, J.E.; BARKER, D.F.; MARTIN, J.J.; DEVISSER, M.; BOLHUIS, P.A.; et al. The HMSN Collaborative Research Group. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy 1A (CMT1A). **Neuromuscul. Disord.**, 1: 93-97, 1991.

RAMADAN, W.; MOURAD, B.; FADEL, W.; GHORABA, E. Clinical, electrophysiological, and immunopathological study of peripheral nerves in Hansen's disease. **Lepr. Rev.**, 72(1):35-49, 2001.

RAMAKRISHNAN, A.G.; SRINIVASAN, T.M. Electrophysiological correlates of hanseniasis. **Int. J. Lepr. Other. Mycobact. Dis.**, 63(3): 395-408, 1995.

RAMBUKKANA, A.; SALZEER, J.L.; YURCHENCO, P.D.; TUOMANEM, E.I. Neural targeting of *Mycobacterium leprae* mediated by the G domain of the laminina-alfa-2 chain. **Cell**, 88: 911-921, 1997.

RAMBUKKANA, A. Mycobacterium leprae-induced demyelination: a model for early nerve degeneration. **Curr. Opin. Immunol.**, 16: 511-518, 2004.

RAO, S.P.; BHARAMBE, M.S. Electroneurophysiological studies in early tuberculoid leprosy. **Indian J. Lepr.**, 65:181-187, 1993.

REILLY, M.M. Sorting out inherited neuropathies. **Pract. Neurol.**, 7: 93-105, 2007.

REISECKER, F.; LEBLHUBER, F.; LEXNER, R.; RADNER, G.; ROSENKRANZ, W.; WAGNER, K. A sporadic form of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: clinical, electrodiagnosis and molecular genetic findings. **Neurology**, 44: 753-755, 1994.

REMICHE, G.; ABRAMOWICZ, M.; MAVROUDAKIS, N. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) associated to hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) and revealed after influenza AHINI vaccination. **Acta Neurol. Belg.**, Dec. 113 (4): 519-522, 2013.

RICHARD, B.; KHATRI, B.; KNOLLE, E.; LUCAS, S.; TURKOF, E. Leprosy affects the tibial nerves diffusely from the middle of the thigh to the sole of the foot, including skip lesions. **Plast. Reconstr. Surg.**, Jun; 107(7):1717-24, 2001.

RIDLEY, D. S. Therapeutic trials in leprosy using serial biopsies. **Lepr. Rev.**, 29: 45-52, 1958.

RIDLEY, D.S.; JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity (A five-group system). **Int. J. Lepr.**, 54(3): 255-273, 1966.

RIDLEY, D.S. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. **M. Bull. World Health Organ.**, 51: 451 – 465, 1974.

RIZZUTO, N., MORETTO, G.; GALIAZZO-RIZZUTO, S. Clinical spectrum of the tomaculous neuropathies. Report of 60 cases and review of the literature. **Ital. J. Neurol. Sci.**, 15: 609-617, 1993.

ROBERT-VARVAT, F.; JOUSSERAND, G.; BOUHOUR, F.; VIAL, C.; CINTAS, P.; ECHANIZ-LAGUNA, A.; DELMONT, E.; CLAVELOU, P.; CHAUPLANNAZ, G.; JOMIR, L.; PÉREON, Y.; LÉONARD-LOUIS, S.; MANEL, V.; ANTOINE, J.C.; LACOUR, A.; CAMDESSANCHÉ, J.P. Hereditary neuropathy with liability to

pressure palsy in patients under 30 years old: Neurophysiological data and proposed electrodiagnostic criteria. **Muscle Nerve**, Feb.; 57 (2): 217-221, 2018.

ROBINSON, G.G.R.; ALEXANDRE, P.L.; KIRCHNER, D.R.; GARBINO, J.A. Nerve conduction studies of the tibial nerve across the tarsal tunnel in leprosy patients. **Hansen Int.**, 40 (1): 3-8, 2015.

ROCHE, P.W.; BRITTON, W.J.; FAILBUS, S.S.; THEUVENET, W.J.; LAVNEDER, M.; ADIGA, R.B. Serological responses in primary neuritic leprosy. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, 85:299 –302, 1991.

RODRIGUES LC, LOCKWOOD, DN. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **Lancet Infect Dis** 11:464-470, 2011.

RODRIGUES JÚNIOR, I.A.; GRESTA, L.T.; NOVIELLO, M.L.; CARTELLE, C.T.; LYON, S.; ARANTES, R.M. Leprosy classification methods: a comparative study in a referral center in Brazil. **Int. J. Infect. Dis.**, Apr; 45: 118-122, 2016.

ROSEMBERG, R.N.; LOVELACE, R.E. Mononeuritis multiplex in lepromatous leprosy. **Arch. Neurol.**, 19: 310-314, 1968.

ROSNER, B. Statistical methods in ophthalmology: an adjustment for the intraclass correlation between eyes. **Biometrics**, 38:105-114, 1982.

SABIN, T.D.; HACKETT, E.R.; BRAND, P.W. Temperatures along the course of certain nerves affected in leprosy. **Int. J. Lepr.**, 42:33, 1974.

SABIN, T.D.; SWIFT, T.R.; JACOBSON, R.R. Leprosy. In DYCK, P.J. e THOMAS, P.K. (eds). **Peripheral Neuropathy** (3^ªed). W B Saunders Company. Philadelphia. Pags 1354-1379, 1993.

SABIN, T.D.; SWIFT, T.R.; JACOBSON, R.R. Leprosy. In DYCK, P.J. e THOMAS, P.K. (eds). **Peripheral Neuropathy** (4^ªed). W B Saunders Company. Philadelphia. Pags 2081-2108, 2005.

SAMANT, G.; SHETTY, V.P.; UPLEKAR, M.W.; ANTIA, N.H. Clinical and electrophysiological evaluation of nerve function impairment following cessation of multidrug therapy in leprosy. **Lepr. Rev.**, 70:10-20, 1999.

SANTOS, C.B.A. **Estudo da distribuição da perda sensitiva na hanseníase**. Dissertação (Mestrado). Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2010.

SANTOS, D.F.D.; MENDONÇA, M.R.; ANTUNES, D.E.; SABINO, E.F.P.; PEREIRA, R.C.; GOULART, L.R.; GOULART, I.M.B. Revisiting primary neural leprosy: clinical, serological, molecular and neurophysiological aspects. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, Nov. 27; 11 (11): e0006086. doi: 10.1371/journal.pntd.0006086, 2017.

SAPORTA, M.A.; SHY, M.E. Inherited peripheral neuropathies. **Neurol. Clin.**, 31: 597-619, 2013.

SARKER, U.K.; UDDIN, M.J.; CHOWDHURY, R.; ROY, N.; BHATTACHARJEE, M.; ROY, J. Clinical profile of peripheral neuropathy in leprosy. **Mymensingh Med. J.**, 24 (4): 671-678, 2015.

SAUNDERSON, P. The epidemiology of reactions and nerve damage. **Lepr. Rev.**, 71 (suppl): S106-110, 2000.

SEBILLE, A. Respective importance of different nerve conduction velocities in leprosy. **J. Neurol. Sci.**, 38:89-95, 1978.

SCOLLARD, D.M.; McCORMICK, G.; ALLEN, J.L. Localization of *Mycobacterium leprae* to endothelial cells of epineural and perineural blood vessels and lymphatics. **Am. J. Pathol.**, 154:1611-20, 1999.

SCOLLARD, M.D. The biology of nerve injury in Leprosy. **Lepr. Rev.**, 79: 242-253, 2008.

SEGASOTHY, M.; MUHAYA, H.M.; MUSA, A.; RAJAGOPALAN, K.; LIM, K.J.; FATIMAH, Y.; KAMAL, A.; AHMAD, K.S. Analgesic use by leprosy patients. **Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.**, 54:399-402, 1986.

SELLMANN, M.S.; MAYER, R.F. Conduction block in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **Muscle Nerve**, 10: 621-625, 1987.

SESSA, M.; NEMNI, R.; QUATTRINI, A.; DEL CARRO, U.; WRABETZ, L.; CANAL, N. Atypical hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP): the value of direct DNA diagnosis. **J. Med. Genet.**, 34(11):889-92, 1997.

SHAH, A.; RISON, R.A.; BEYDOUN, S.R. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy manifesting as neuropathy with liability to pressure palsies: a case report. **J. Clin. Neuromuscul. Dis.**, 17 (2): 78-83, 2015.

SHAHANI, B.T.; YOUNG, R.R.; POTTS, F.; MACCABEE, P. Terminal latency index (TLI) and late responses studies in motor neuron disease (MND), peripheral neuropathies and entrapment syndromes. **Acta Neurol. Scand. Suppl.** 73: 118, 1979.

SHEPARD, CC. Temperature optimum of *Mycobacterium leprae* in mice. **J. Bacteriol.**, 90:1271, 1965.

SCHERER, S.S.; ARROYO, E.J. Recent progress on the molecular organization of myelinated axons. **J. Peripher. Nerv. Syst.**, 7: 1-12, 2002.

SHETTY, V.P.; MEHTA, L.N.; ANTIA, N.H.; IRANI, P.F. Teased fibre study of early nerve lesions in leprosy and in contacts with electrophysiological correlates. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, 40: 708-711, 1977.

SHETTY, V.P.; MEHTA, L.N.; IRANI, P.F.; ANTIA, N.H. Study of the evolution of nerve damage in leprosy. Part I – Lesions of the index branch of the radial cutaneous nerve in early leprosy. **Lepr. India**, 52: 5-18, 1980.

SHETTY, V.P.; JACOBS, J.M.; ANTIA, N.H. The pathology of early leprous neuropathy. **J. Neurol. Sci.**, 88: 115-135, 1988.

SHETTY, V.P.; SUCHITRA, K.; UPLEKAR, M.W.; ANTIA, N.H. Higher incidence of viable Mycobacterium leprae within the nerve as compared to skin among multibacillary leprosy patients released from multidrug therapy. **Lepr. Rev.** 68(2): 131-138, 1997.

SHY, M.E.; SCAVINA, M.T.; CLARK, A.; KRAJEWSKI, K.M.; LI, J.; KAMHOLZ, J.; KOLODNY, E.; SZIGETI, K.; FISCHER, R.A.; SAIFI, G.M.; SCHERER, S.S.; LUPSKI, J.R. T118M PMP22 mutation causes partial loss of function and HNPP-like neuropathy. **Ann. Neurol.**, 59: 358–364, 2006.

SKRE, H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. **Clin. Genet.**, 6(2): 98-118, 1974.

SCHNEIDER, P.B.; FREITAS, B.H.B.M. Leprosy trends in children under 15 years of age in Brazil, 2001-2016. **Cad. Saude Publica**, Mar 12;34(3): e00101817. doi: 10.1590/0102-311X00101817, 2018.

SOUZA, CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. **Medicina**, Ribeirão Preto, 30: 325-334, jul./set., 1997.

SOYSAL, A.; ATAY, T.; OZU, T.; ARPACI, B. Electrophysiological evaluation of peripheral and autonomic involvement in leprosy. **Can. J. Neurol. Sci.**, 31(3):357-362, 2004.

SPIERINGS, E.; DEBOER, T.; ZULIANELLO, L.; OTTENHOFF, T.H.M. The role of Schwann cells, T cells and Mycobacterium leprae in the immunopathogenesis of nerve damage in leprosy. **Lepr. Rev.**, 71 (Supp.): S121-S129, 2000.

STANTON, M.; PANNONI, V.; LEWIS, R.A.; LOGIGIAN, E.L.; NAGHID, D.; SHY, M.E.; CLELAND, J.; HERRMANN, D.N. Dispersion of compound muscle action potential in hereditary neuropathies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Muscle Nerve**, 34(4): 417-422, 2006.

STEWART, J.D. Compression and entrapment neuropathies. In DYCK, P.J. e THOMAS, P.K. **Peripheral neuropathy**. 3th edition. WB Saunders Company, 961-980, 1993.

STOCKTON, D.W.; MEADE, R.A.; NETSCHER, D.T.; EPSTEIN, M.J.; SHENAG, S.M.; SHAFFER, L.G.; LUPSKI, J.R. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies is not a major cause of idiopathic carpal tunnel syndrome. **Arch. Neurol.**, 58: 1635, 2001.

STOJKOVIC, T. Hereditary neuropathies: An update. **Rev. Neurol. (Paris)**, 172 (12): 775-778, 2016.

STRAUBE, A.; MAI, N.; WALTHER, E.; MAYER, M. Persisting “writer’s cramp” as a result of compensation of a temporary palsy due to a hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **Mov. Disord.**, 11: 576-579, 1996.

SWIFT, T.R.; HACHETT, E.R.; SHIPLEY, D.E.; MINER, K.M. The peroneal and tibial nerves in lepomatous leprosy. Clinical and electrophysiologic observations. **Int. J. Lepr.**, v.41, 25-34, 1973.

SWIFT, T.R. Peripheral nerve involvement in leprosy: quantitative histologic aspects. **Acta Neuropathol.**, 29:1-8, 1974.

SZIGETI, K.; LUPSKI, J.R. Charcot-Marie-Tooth disease. **Eur. J. Hum. Genet.**, 17: 703-710, 2009.

TANKISI, H.; PUGDAHLA, K., FUGLSANG-FREDERIKSEN, A.; JOHNSEN, B.; CARVALHO, M.; FAWCETT, P.R.W.; LABARRE-VILA, A.L.; LIGUORI, R.; NIX, W.A.; SCHOFIELD, I.S.; ESTEEM PROJECT. Pathophysiology inferred from electrodiagnostic nerve tests and classification of polyneuropathies. Suggested guidelines. **Clin. Neurophysiol.**, 116: 1571–1580, 2005.

TANKISI, H.; PUGDAHL, K.; JOHNSEN, B.; FUGLSANG-FREDERIKSEN, A. Correlations of nerve conduction measures in axonal and demyelinating polyneuropathies. **Clin. Neurophysiol.**, 118:2383–92, 2007.

TAKAHASHI, S.; CHUM, M.; KIMPINSKI, K. Electrodiagnostic characterization of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **J. Clin. Neuromuscul. Dis.**, 18(3): 119-124, 2017.

TARONI, F.; BOTTI, S.; SGHIRLANZONI, A.; BOTTEON, G.; DIDONATO, S.; PAREYSON, D. A nonsense mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) not associated with the 17p11.2 deletion. **Am. J. Hum. Genet.**, 57 (4 Suppl): A229, 1995.

TAYSSHETYE, P.U.; PAI, V.V.; KHANOLKAR, S.A.; RATHOD, V.; GANAPADI, R. Interesting and unusual clinical presentations in leprosy at a referral center. **Indian Dermatol. Online J.**, Volume 4, Issue 4: 273-278, 2013.

THAKUR, A.; DWORKIN, R.H.; HAROUN, O.M.; LOCKWOOD, D.N; RICE, A.S. Acute and chronic pain associated with leprosy. **Pain**, 156: 998–1002, 2015.

THEUVENET, W.J.; FINLAY, K.; ROCHE, P.; SOARES, D.; KAUER, J.M. Neuritis of the lateral femoral cutaneous nerve in leprosy. **Int. J. Lepr.**, 61:592-596, 1993.

THOMAS, P.K.; MARQUES JR, W.; DAVIS, M.B.; SWEENEY, M.G.; KING, R.H.; BRADLEY, J.L.; MUDDLE, J.R.; TYSON, J.; MALCOLM, S.; HARDING, A.E. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. **Brain**, 120: 465-478, 1997.

TOMASELLI, P.J.; FRADE, M.A.; FOSS, N.T.; SANTOS, A.C.J.; NASCIMENTO, O.J.; BARREIRA, A.A.; MARQUES, V.D.; MARQUES JR, W. Pure neural leprosy (PNL): clinical and electrophysiological features of patients evaluated in a Brazilian

tertiary centre of neuromuscular diseases. (Abstracts) **J. Peripher. Nerv. Syst.**, 18 (Suppl.): S1-S131, 2013.

TOMASELLI, P.J. **Hanseníase forma neural pura: aspectos clínicos e eletroneuromiográficos dos pacientes avaliados no serviço de doenças neuromusculares do HCRP da USP no período de março de 2001 a março de 2013.** Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, 2014.

TYSON, J.; MALCOLM, S.; THOMAS, P.K.; HARDING, A.E. Deletions of chromosome 17p11.2 in multifocal neuropathies. **Ann. Neurol.**, 39(2) 180-186, 1996.

TZOURIO, C.; SAID, G.; MILLAN, J. Asymptomatic nerve hypertrophy in lepromatous leprosy: a clinical, electrophysiological and morphological study. **J. Neurol.**, 239:367–374, 1992.

UNCINI, A.; GUGLIELMO, G.; MUZIO, A.; GAMBI, D.; SABATELLI, M.; MIGNOGNA, T.; TONALI, P.; MARZELLA, R.; FINELLI, P.; ARCHIDIACONO, N.; ROCCHI, M. Differential electrophysiological features of neuropathies associated with 17p11.2 deletion and duplication. **Muscle Nerve**, 18: 628-635, 1995.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: Parte 1 (**ABNT**). São Paulo. SIBiUSP, 3ª ed., 2016. ISBN: 978-85-7314-060-6. DOI: 10.11606/9788573140606

VAN BRAKEL, W.H.; KHAWAS, I.B. Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study of 396 patients in West Nepal – Part 1. Definitions, methods and frequencies. **Lepr. Rev.**, 75:242-253, 1994.

VAN BRAKEL, W.H. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. **Lepr. Rev.**, 71(Suppl.):S146–53, 2000.

VAN BRAKEL, W.H.; NICHOLLS, P.G.; DAS, L.; BARKATAKI, P.; MADDALI, P.; LOCKWOOD, D.N.; WILDER-SMITH, E. The INFIR Cohort Study: assessment of sensory and motor neuropathy in leprosy at baseline. **Lepr. Rev.**, 76(4):277-295, 2005.

VAN WENSEN, P.J.M. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **Handbook of Clinical Neurology**, vol 16, chapter 6: 61-70, 1991.

VERGHESE, M.; ITTIMANI, K.V.; SATYANARAYAN, K.R.; MATHAI, R.; BHAKTHAVIZIAN, K. A study of the conduction velocity of the motor fibers of ulnar and median nerves in leprosy. **Int. J. Lepr.**, 38: 271-277, 1970.

VERHAGEN, W.I.; GABREËLS-FESTEN, A.A., VAN WENSEN, P.J.; JOOSTEN, E.M.; VINGERHOETS, H. M.; GABREËLS, F.J.; GRAAF, R. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: clinical, electroneurophysiological and morphological study. **J. Neurol. Sci.**, 116: 176-184, 1993.

WAHLE, H.; TÖNNIS, D. Familiäre Anfälligkeit gegenüber Druckläsionen peripherer Nerven. (Familial susceptibility to pressure injuries of peripheral nerves). **Fortschr. Neurol. Psychiat.** 26 (7): 371-376, 1958.

WALKER, S.L.; LOCKWOOD, D.N. Leprosy. **Clin. Dermatol.**, 25(2):165-172, 2007.

WHO. World Healthy Organization. **Expert Committee on Leprosy**. Eighth Report. Technical Report Series 968. Geneva. 2012.

WHO. Global leprosy strategy 2016–2020: accelerating towards a leprosy-free world – 2016 operational manual., 2016. Em <http://www.who.int/lep/disease/en/>, acesso 29/09/2018.

WILDER-SMITH, E.P.; WILDER-SMITH A.J.; NIRKKO, A.C. Skin and muscle vasomotor reflexes in detecting autonomic dysfunction in leprosy. **Muscle Nerve**, 23: 1105-1112, 2000.

WINDBANK, A.J. Inherited recurrent focal neuropathies. In DYCK, P.J. e THOMAS, P.K. **Peripheral Neuropathy**, 3ª ed. WB Saunders Company. Philadelphia. Pags 1137-1148, chapter 58, 1993.

YILMAZ, U.; BIRD, T.T.; CARTER, G.T.; WANG, L.H.; WEISS, M.D. Pain in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: an association with fibromyalgia syndrome? **Muscle Nerve**, 51 (3): 385-390, 2015.

YOSHIKAWA, H.; DYCK, P.J. Uncompacted inner myelin lamellae in inherited tendency to pressure palsy. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, 50(5): 649-657, 1991.

YURREBASO, I.; CASADO, O.L.; BARCENA, J.; NANCLARES, G.P.; AGUIRRE, U. Clinical, electrophysiological and magnetic resonance findings in a family with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies caused by a novel PMP22 mutation. **Neuromuscul. Disord.**, 24 (1) 56-62, 2014.

ZHANG, Y.; SUN, A.; CHEN, L.; DONG, R.; ZHONG, Y.; ZHANG, J. Nerve biopsy findings contribute to diagnosis of multiple mononeuropathy: 78% of findings support clinical diagnosis. **Neural Regen. Res.**, 10(1):112-118, 2015.