LUCIANA NEDER

**Manifestações musculoesqueléticas e auto-anticorpos em
crianças e adolescentes com hanseníase**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutora em Ciências

Programa: Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Neder, Luciana

Manifestações musculoesqueléticas e auto-anticorpos em crianças e
adolescentes com hanseníase / Luciana Neder. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Hanseníase/fisiopatologia 2.Artrite 3.Artralgia
4.Autoanticorpos 5.Manifestações neuromusculares 6.Criança 7.Adolescente
8.Nervos periféricos/patologia 9.Crioglobulinas 10.Pediatria

USP/FM/DBD-401/13

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese às pessoas mais importantes da minha vida:

Minha amada filha Julia, a alegria da minha vida, que nasceu em meio a este trabalho.

A minha mãe, Maria Lucia Cavalli Neder, meu maior exemplo de vida, uma força da natureza. Além do amor incondicional, me ensinou muitas coisas durante estes anos, as mais importantes, com seu exemplo. A ética como condição básica, um caráter invejável, o amor ao trabalho e, sobretudo à UFMT, a determinação inabalável em busca dos objetivos que sempre visam o bem comum. O maior exemplo acredito, seja ter me mostrado que não existe impossível, e que se pode concretizar qualquer sonho, com muito estudo e trabalho.

Agradeço muito ao meu pai, Renato Dantas Neder, meu amigo, meu exemplo de curiosidade inata, me ensinou dentre muitas coisas a gostar de ciências e da leitura. Acredito que com esse trabalho cumpro o seu desejo, de que ao abraçar a dermatologia, não me esquecesse dos menos favorecidos, principalmente dos pacientes com hanseníase.

Agradeço ao meu esposo Jansen Sobrinho Petrenko, pelos 20 anos de companheirismo e por sempre estar ao meu lado nesta longa jornada de estudos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meu orientador, professor e amigo, Dr. Clovis Artur Almeida da Silva. Eu, e todos os seus alunos e colegas de trabalho somos privilegiados por compartilharmos do seu conhecimento, da sua expertise como pesquisador e sobretudo da sua amizade. Não poderia ter tido mais sorte na definição do meu orientador. O resultado dessa minha tese se deve, em grande parte, aos seus ensinamentos (pessoais e acadêmicos), orientações, palavras de incentivo, paciência e dedicação. Você é uma pessoa ímpar, em que me espelharei sempre para me tornar melhor em tudo faço e irei fazer daqui para frente. Tenho orgulho em dizer que um dia fui sua orientanda. Muito obrigada!

A realização desta tese de doutorado se deve muito à parceria entre o Departamento de Pediatria da Universidade de São Paulo e o Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Mato Grosso, através do Programa de Doutorado Interinstitucional – DINTER. Obrigada a todos os professores e a equipe do Instituto da Criança pela acolhida.

Agradeço aos meus colegas do Serviço de Dermatologia do hospital Universitário Julio Muller da Universidade Federal de Mato Grosso, sobretudo a minha amiga Elizabeth Vaz Moreno Batista, chefe do serviço, pela compreensão da minha ausência no Ambulatório de Dermatologia por conta deste trabalho. Agradeço também a amiga, enfermeira Giselle Turibio Schutze Mura, que sempre me auxiliou no atendimento aos pacientes com hanseníase e à equipe do ambulatório 3.

Agradeço aos amigos dermatologistas Dr. Edson Virgílio Martins e Dr. Benedito Cesarino de Lara Fernandes, por terem sido meus mestres e primeiros incentivadores no caminho da dermatologia, quando eu ainda era acadêmica de medicina.

Agradeço ao Dr. Paulo Roberto Bezerra de Mello, pela oportunidade de participar deste DINTER, auxiliando no nosso crescimento acadêmico e a colega de DINTER Dra. Carla Marques Rondon Campos, que me apresentou o projeto de Doutorado Interinstitucional.

Agradeço à equipe do Hospital Universitário Julio Muller, minha segunda casa, sobretudo ao Dr. Elias Nogueira Peres, diretor superintendente e Silvana Salomão Cury, chefe do laboratório de análises clínicas, por terem permitido que eu fizesse todas as análises laboratoriais neste serviço.

Agradeço também ao apoio familiar da minha querida sogra, Jurcineide Sobrinho Petrenko, pela disponibilidade de cuidar de Julia nas minhas viagens a São Paulo, e à Cibeles Neder, pelo acolhimento em sua casa durante este trabalho. Agradeço também a Regina Cristina da Silva, babá da minha filha, por ter cuidado tão bem dela neste período de doutorado.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. Introdução.....	2
2. Objetivos.....	9
3. Métodos.....	11
3.1. População de Estudo.....	11
3.2. Dados Demográficos.....	12
3.3. Manifestações Musculoesqueléticas.....	13
3.4. Síndromes da Dor Musculoesquelética.....	13
3.5. Avaliação Clínica.....	14
3.6. Avaliação Funcional da Qualidade de Vida e Tratamento...	15
3.7. Auto-Anticorpos e Crioglobulinas	16
3.8. Análise Estatística.....	17
4. Resultados.....	19
4.1. Dados Demográficos.....	19
4.2. Manifestações Musculoesqueléticas e Síndromes de Dor Musculoesquelética.....	19
4.3. Auto-Anticorpos e Crioglobulinas.....	22
4.4. Pacientes com Hanseníase com e sem Manifestações Musculoesqueléticas	19 23
5. Discussão.....	28
6. Conclusões.....	33
7. Referências.....	35

Anexos

LISTA DE ABREVIATURAS

FAN	Fator antinuclear
DD	Dimorfa dimorfa
DV	Dimorfa virchoviana
VV	Virchoviana virchoviana
DT	Dimorfa tuberculoide
TT	Tuberculoide tuberculoide
HI	Hanseníase indeterminada
CHAQ	<i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>
EVA	Escala visual analógica
aCL	Anticorpo anticardiolipina
HLA	Antígeno leucocitário humano
PCR	Reação de cadeia de polimerase

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados demográficos, manifestações musculoesqueléticas, complicações da hanseníase e síndromes de dor musculoesqueléticas em pacientes pediátricos com hanseníase e controles saudáveis.....	21
Tabela 2 –	Auto-anticorpos e crioglobulinas em pacientes pediátricos com hanseníase e controles saudáveis.....	22
Tabela 3 –	Dados demográficos, complicações da hanseníase, avaliação funcional, avaliação da doença, avaliação da dor e tipos de tratamento em pacientes pediátricos com hanseníase com e sem manifestações musculoesqueléticas.....	25
Tabela 4 –	Auto-anticorpos e crioglobulinas em pacientes pediátricos com hanseníase com e sem manifestações musculoesqueléticas.....	26

RESUMO

Neder L. *Manifestações musculoesqueléticas e auto-anticorpos em crianças e adolescentes com hanseníase* [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*. É considerada um dos maiores problemas de saúde pública nos países em desenvolvimento. Os principais sinais clínicos são manchas de pele com perda de sensibilidade e envolvimento de nervos periféricos. Manifestações musculoesqueléticas são descritas em adultos, mas este envolvimento é raramente descrito na população pediátrica. **Objetivo:** Avaliar envolvimento musculoesquelético e auto-anticorpos em pacientes pediátricos com hanseníase.

Métodos: Foram avaliados 50 pacientes com hanseníase e 47 crianças e adolescentes saudáveis de acordo com manifestações musculoesqueléticas (artralgia, artrite e mialgia), síndromes dolorosas musculoesqueléticas (fibromialgia juvenil, síndrome de hiper mobilidade articular benigna, síndrome miofascial e tendinite) e painel de auto-anticorpos e crioglobulinas. Escores de avaliação de saúde e tratamento foram realizados nos pacientes com hanseníase. **Resultados:** A frequência de manifestações musculoesqueléticas foi maior em pacientes com hanseníase comparada aos controles (14% vs. 0%, $p=0,0012$). Cinco pacientes com hanseníase tinham poliartrite assimétrica das pequenas articulações das mãos (10% vs. 0%, $p=0,057$). Comprometimentos da função do nervo, reação tipo I hanseníaca, e neuropatia silenciosa foram observados nos pacientes com hanseníase ($p=0,0006$; $p=0,003$; $p=0,0059$; respectivamente). Nenhum dos pacientes e controles apresentou síndromes de dor musculoesquelética e as frequências dos anticorpos e crioglobulinas foram semelhantes nos dois grupos ($p>0,05$). Comprometimentos da função nervosa, reação hanseníaca tipo I e neuropatia silenciosa foram observados em pacientes com versus sem manifestações musculoesqueléticas ($p=0,0036$; $p=0,0001$; $p=0,309$; respectivamente), bem como subtipos de hanseníase multibacilar (86% vs. 42%, $p=0,045$). A escala visual analógica do médico (VAS), dos pacientes (VAS), de dor (VAS) e CHAQ foram maiores em pacientes com manifestações musculoesqueléticas ($p=0,0001$; $p=0,002$; $p=0,0002$; $p=0,001$, respectivamente). **Conclusão:** Este foi o primeiro estudo a identificar manifestações musculoesqueléticas associadas com disfunção de nervos periféricos em pacientes pediátricos. A hanseníase deve ser incluída no diagnóstico diferencial de artrite assimétrica, principalmente em regiões endêmicas.

Descritores: Hanseníase/fisiopatologia; Artrite; Artralgia; Autoanticorpos; Manifestações neuromusculares; Criança; Adolescente; Nervos periféricos/patologia; Crioglobulinas; Pediatria.

ABSTRACT

Neder L. *musculoskeletal manifestations and autoantibodies in children and adolescents with leprosy* [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introduction: Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. It is considered one of major public health issue in developing countries. The important clinical signs of leprosy are hypopigmented or reddish localized skin lesions with loss of sensation and peripheral nerves involvement. Musculoskeletal manifestations were described in leprosy adult patients and these involvements were rarely described in pediatric leprosy population. **Objective:** To evaluate musculoskeletal involvement and autoantibodies in pediatric leprosy patients. **Methods:** 50 leprosy patients and 47 healthy children and adolescents were assessed according to musculoskeletal manifestations (arthralgia, arthritis and myalgia), musculoskeletal pain syndromes (juvenile fibromyalgia, benign joint hypermobility syndrome, myofascial syndrome and tendinitis) and a panel of autoantibodies and cryoglobulins. Health assessment scores and treatment were performed in leprosy patients. **Results:** The frequency of at least one musculoskeletal manifestation was significantly higher in leprosy patients compared to controls (14% vs. 0%, $p=0.0012$) and five leprosy patients had asymmetric polyarthritis of small hands joints (10% vs. 0%, $p=0.057$), Nerve function impairment, type I leprosy reaction and silent neuropathy were significantly observed in leprosy patients ($p=0.0006$; $p=0.003$; $p=0.0059$; respectively). None of the patients and controls presented musculoskeletal pain syndromes and the frequencies of all antibodies and cyoglobulins were similar in both groups ($p>0.05$). Further analysis of leprosy patients showed that the frequencies of nerve function impairment, type I leprosy reaction and silent neuropathy were significantly observed in patients with *versus* without musculoskeletal manifestations ($p=0.0036$; $p=0.0001$; $p=0.309$; respectively), as well as multibacillary subtypes in leprosy (86% vs. 42%, $p=0.045$). The median of physician visual analogue scale (VAS), patients VAS, pain VAS and CHAQ were significantly higher in leprosy patients with musculoskeletal manifestations ($p=0.0001$; $p=0.002$; $p=0.0002$; $p=0.001$; respectively). **Conclusions:** This was the first study to identify musculoskeletal manifestations associated with nerve dysfunction in pediatric leprosy patients. Hansen's disease should be included in the differential diagnosis of asymmetric arthritis, especially in endemic regions.

Descriptors: Leprosy/physiopathology; Arthritis; Arthralgia; Autoantibodies; Neuromuscular manifestations; Child; Adolescent; Peripheral nerves/pathology; Cryoglobulins; Pediatrics.

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

A hanseníase é uma doença granulomatosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, bacilo álcool-ácido resistente, que afeta principalmente a pele e nervos periféricos. É considerada um dos principais problemas de saúde pública em países em desenvolvimento, sendo infrequente na população pediátrica, variando de 6% a 14% de todos os casos de hanseníase^{1,2} com uma média no Brasil de 7%³.

Os sinais clínicos mais importantes são manchas eritematosas ou hipopigmentadas na pele com perda de sensibilidade e envolvimento dos nervos periféricos, com perda de função motora, sensitiva e/ou autonômica^{4,5}.

A fonte primária da infecção geralmente é um paciente multibacilar não tratado. A transmissão ocorre por via aérea superior (contato íntimo e prolongado) ou mais raramente por inoculação direta na pele. Após o indivíduo ser infectado o período de incubação é longo, variando de dois a 12 anos (geralmente de dois a cinco anos para a forma tuberculoide e de oito a 12 anos para a forma virchoviana)^{4,5}. A maioria da população é resistente a infecção, por ter uma imunidade inata ao bacilo, sendo que apenas 10% de todos os infectados desenvolvem doença^{4,5}.

As formas clínicas da hanseníase são um espectro contínuo de duas formas polares: tuberculoide e virchoviana, que dependem da uma resposta imune contra o bacilo^{4,5}.

Atualmente a hanseníase possui dois sistemas de classificação dos pacientes. Uma mais completa, proposta em 1966 por Ridley & Jopling. Esta classificação utiliza achados clínicos, histológicos e índice baciloscópico para identificar as seis formas de hanseníase: indeterminada (I), tuberculoide (T), dimorfa tuberculoide (DT), dimorfa dimorfa (DD), dimorfa virchoviana (DV) e virchoviana (V). Um segundo sistema de classificação, proposto pela Organização Mundial de Saúde, e adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil, preconiza uma classificação operacional simplificada para fins de tratamento, subdividindo a hanseníase em forma paucibacilar (com menos de cinco lesões de pele e/ou apenas um tronco nervoso acometido) e multibacilar (mais de cinco lesões de pele e/ou mais de um tronco nervoso acometido)^{4,5}.

Segundo a classificação de Ridley & Jopling, a hanseníase indeterminada é a primeira manifestação clínica da doença. Apresenta-se como uma ou mais manchas hipopigmentadas ou eritematosas com margens mal definidas. A mancha ou área acometida na pele já apresenta distúrbio de sensibilidade, sudorese ou vasomotor. Nesta forma clínica não são comprometidos nervos calibrosos, apenas inervação cutânea, não havendo espessamento de nervos ou incapacidades físicas. O número e o tamanho das lesões de pele indica para qual polo a doença migrará. A

baciloscopia apresenta-se negativa. A maioria destes casos tem cura espontânea, outros persistem como indeterminados infinitamente ou evoluem para um dos subtipos^{4,5}.

A hanseníase tuberculoide representa importante resposta imune celular, mantendo a infecção restrita a poucos locais na pele e poucos nervos, representando alto grau de resistência. É uma forma não infectante, que se manifesta como máculas ou placas bem delimitadas, com bordas bem definidas, hipocrômicas, castanhas ou eritematosas, regulares ou irregulares, circulares ou anulares. Geralmente a lesão é única ou em pequeno número. As lesões apresentam grande distúrbio de sensibilidade, sudorese e vasomotor. Quando há lesão neural, ela é precoce, agressiva e assimétrica, habitualmente acometendo apenas um nervo periférico. A resposta inflamatória exacerbada no nervo produz edema e compressão, evoluindo para incapacidades físicas. A baciloscopia é negativa na forma tuberculoide^{4,5}.

A hanseníase virchoviana é a forma mais contagiante devido à ausência de resposta imune celular e resistência aos bacilos, que se multiplicam nos macrófagos e se disseminam por vários tecidos. A disseminação hematogênica se dá principalmente para olhos, mucosa das vias aéreas superiores, mãos, pés, face, nervos periféricos e pele. No início do quadro as manchas são discretas, hipocrômicas ou cor da pele, são pouco visíveis por não serem acompanhadas de inflamação. Podem ser múltiplas e com limites imprecisos. Lentamente tornam-se eritematosas e

espessadas e posteriormente surgem pápulas ou nódulos, conhecidos como hansenomas. Os nervos são comprometidos lentamente pelo infiltrado inflamatório, sendo a clínica de neuropatia mais tardia. A perda de sensibilidade ocorre de maneira lenta, progressiva e simétrica. Com a progressão da doença ocorre anestesia de palmas, plantas e da córnea, com lesões destas áreas secundárias a traumas repetitivos secundários a perda de sensibilidade. A baciloscopia é fortemente positiva na forma virchoviana^{4,5}.

A hanseníase dimorfa apresenta um grau de resistência intermediária entre os polos tuberculoide e virchoviano. A apresentação clínica da doença reflete o balanço entre a resposta imune e a carga bacilar. É a forma que produz mais incapacidades, pois os pacientes têm maior quantidade de bacilos e também melhor resposta imune celular. Se subdivide em três formas: DT, DV e DD. Nos dimorfos tuberculoides, as lesões são semelhantes às da forma tuberculoide, porém mais numerosas e em maior tamanho. Pode acometer vários troncos nervosos com incapacidades importantes. A baciloscopia geralmente é negativa. A forma DV apresenta principalmente placas ou nódulos difusos. Tem baciloscopia fortemente positiva. O acometimento neural é semelhante à forma virchoviana, porém com mais chance de apresentar episódios reacionais e presença de deformidades. Por sua vez, na forma DD, as lesões cutâneas são “bizarras” em alvo, queijo suíço, nódulos e placas. O acometimento neural é importante com muitas deformidades. A baciloscopia é positiva^{4,5}.

Diante de uma suspeita de hanseníase, deve-se realizar anamnese completa, clínica e epidemiológica, exame físico minucioso e avaliação dermatoneurológica detalhada⁴.

O tratamento é dividido em um esquema paucibacilar, composto por um esquema com rifampicina e dapsona por seis meses e um esquema multibacilar contendo rifampicina, dapsona e clofazimina por um ano⁵.

Antes, durante ou após o tratamento podem ocorrer reações hansênicas, que são episódios imunologicamente mediados de inflamação aguda ou subaguda, que podem produzir as deformidades características da doença. As reações são classificadas como reação tipo 1 (reação reversa) e tipo 2 (eritema nodoso). A reação tipo 1 ocorre nas formas tuberculoides e dimorfas, se apresentando como inflamação das lesões de pele e/ou neurite aguda, que pode produzir perda da função sensitiva ou motora. O tratamento deste tipo de reação é feito com glicocorticosteroide em altas doses. A reação tipo 2 ocorre nas formas virchoviana e dimorfas. É marcada pelo aparecimento súbito de nódulos subcutâneos arroxeados dolorosos acompanhados por febre e mal estar. O tratamento é realizado com talidomida, mas em mulheres em idade fértil opta-se pela corticoterapia, devido ao grande risco de má formação fetal⁵.

Um aspecto relevante é que as manifestações musculoesqueléticas são descritas em pacientes adultos com hanseníase, principalmente artrite aguda^{6,12} e artralgia⁸, e estes envolvimento foram raramente descritos na

população pediátrica com hanseníase^{13,14}. Além disto, auto-anticorpos também foram estudados em adultos com hanseníase, especialmente fator antinuclear (FAN)⁹ e anticorpo antifosfolípido¹⁵.

Entretanto, nenhum estudo avaliou concomitantemente manifestações musculoesqueléticas e auto-anticorpos em pacientes pediátricos com hanseníase.

2. OBJETIVOS

2. Objetivos

1. Avaliar o envolvimento musculoesquelético e a presença de auto-anticorpos em pacientes pediátricos com hanseníase e controles saudáveis.
2. Avaliar a possível associação de manifestações musculoesqueléticas em crianças e adolescentes com hanseníase com: dados demográficos, manifestações clínicas da hanseníase, avaliação funcional, avaliação global da doença pelo paciente/médico e avaliação da dor pelo paciente, auto-anticorpos e crioglobulinas e tipos de tratamento.

3. MÉTODOS

3. Métodos

3.1. População de Estudo

Entre 2010 e 2012, 56 pacientes pediátricos com hanseníase estavam sendo acompanhados no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Julio Muller, Universidade Federal do Mato Grosso, Brasil. Destes, 50 pacientes aceitaram participar do estudo. Todos os pacientes foram diagnosticados de acordo com o Guia para Controle da Hanseníase do Ministério da saúde⁵ e de acordo com os critérios de Ridley & Jopling¹⁶, que classificam a hanseníase de acordo com a resposta imunológica do hospedeiro em seis subgrupos: DD, DV, VV, DT, TT e I.

O grupo controle incluiu 47 crianças e adolescentes saudáveis da “Escola Estadual de 1º e 2º graus Bela Vista”, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. Todos os pacientes e controles, bem como seus responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao aceitarem participar da pesquisa (Anexo 1). Todos os dados de pacientes e controles foram coletados em entrevistas e exames clínicos presenciais. Este estudo

foi aprovado pelos comitês de ética do Hospital Universitário Julio Muller da Universidade Federal de Mato Grosso e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.2. Dados Demográficos

Os dados demográficos incluíram: idade de início da doença, idade atual, sexo e classes socioeconômicas. As classes socioeconômicas foram classificadas de acordo com a Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercados¹⁷ (Anexo 2).

3.3. Manifestações Musculoesqueléticas

Manifestações musculoesqueléticas foram definidas como: artralgia (dor articular difusa ou hipersensibilidade sem sinais evidentes de inflamação), artrite (inflamação articular com dor, edema e/ou rigidez)¹⁸, mialgia (dor ou hipersensibilidade muscular em um ou mais membros sem sinais evidentes de inflamação). A artrite foi classificada de acordo com número de articulações comprometidas em: [oligoarticular (menos de quatro articulações) e poliarticular (mais de cinco articulações)] e duração [aguda (menos de cinco semanas) e crônica (mais que seis semanas)]¹⁹.

3.4. Síndromes da Dor Musculoesquelética

As seguintes síndromes de dor musculoesquelética foram avaliadas: fibromialgia juvenil, síndrome de hipermobilidade articular, síndrome miofascial e tendinite. A fibromialgia juvenil foi diagnosticada de acordo com os critérios de Yunus & Masi²⁰. Síndrome de hipermobilidade articular foi diagnosticada de acordo com os critérios propostos por Beighton. A

síndrome de hiper mobilidade articular é definida como hiper mobilidade articular associada à dor musculoesquelética, preenchendo cinco de nove critérios²¹. Síndrome miofascial foi definida de acordo com presença prévia de dor muscular em pontos pré-definidos, confirmada com dor localizada em ponto específico em banda muscular^{22,24}.

3.5. Avaliação Clínica

Todos os pacientes e controles foram submetidos à anamnese e exame físico. (Anexos 3 e 4) O diagnóstico de hanseníase foi realizado de acordo com o Guia de Controle da Hanseníase do Ministério da saúde⁵. O comprometimento da função dos nervos periféricos pode se manifestar por perda da função motora, sensitiva ou autonômica. A reação tipo 1 hanseniana (reação reversa) é uma reação inflamatória mediada por linfócitos T, definida como inflamação do nervo com perda sensitiva, autonômica e/ou motora associada ou não a eritema e edema de lesões cutâneas pré-existentes ou surgimento de novas lesões de pele. Neuropatia silenciosa é o comprometimento da função do nervo que ocorre sem dor ou hipersensibilidade. A reação tipo 2 (eritema nodoso hanseniano) é uma reação hanseniana com deposição de imuno-complexos definida pelo

aparecimento súbito de nódulos subcutâneos associado à febre e sintomas sistêmicos⁵.

3.6. Avaliação Funcional da Qualidade de Vida e Tratamento

A avaliação funcional foi realizada por meio da aplicação do *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ). Esta versão é destinada aos pais e aos pacientes, adaptada e válida, que mensura a capacidade funcional e independência em oito atividades da vida diária, estimando-se o grau de dificuldade ou limitações atribuídas à doença numa escala de 0-3, sendo os maiores valores indicativos de menor capacidade. (Anexo 5) Os pacientes foram também submetidos a uma avaliação global da doença, através de uma escala visual analógica (EVA) da doença pelo paciente e da doença pelo médico, onde quantificava, através de uma marcação analógica em uma régua de 10 cm, o quanto a doença interferia em sua vida, sendo 0 (sem interferência) e 10 (com interferência muito importante). O paciente também quantificava através de uma EVA, o nível

de dor que sentia, variando de 0 a 10, sendo 0 (ausência de dor) e 10 (a pior dor possível) ²⁶.

Os dados relativos aos tratamentos incluíram: prednisona, poliquimioterapia para a forma multibacilar (rifampicina, dapsona, clofazimina) e poliquimioterapia para a forma paucibacilar (rifampicina, dapsona)⁵.

3.7. Auto-Anticorpos e Crioglobulinas

Os exames laboratoriais foram realizados para os pacientes com hanseníase e controles. Os seguintes auto-anticorpos foram mensurados: FAN, realizado pela técnica de imunofluorescência indireta, em células de epitélio humano (HEp-2), com reatividade da coloração $\geq 1:80$ de diluição do soro considerada positiva (GMK, Estados Unidos da América); anticorpo anti-DNA de dupla hélice, utilizando imunofluorescência indireta, “*in house*”, com *Crithidia luciliae* como substrato (GMK, Estados Unidos da América) com valor de *cut-off* de 1:10; anti-SSA/Ro e anti-SSB/La foram realizados por fluorimetria (Phadia, Suécia) com *cut-off* $< 10,1$; anticorpo anticardiolipina (aCL) isotipos IgG e IgM foram realizados utilizando a técnica

imunoenzimática (ELISA) (Phadia, Suécia); com valor de *cut-off* de 20 GPL e/ou MPL). O anticorpo anticoagulante lúpico foi realizado utilizando veneno de cobra Russel diluído, com *cut-off* < 1,15 e com teste confirmatório com *cut-off* < 1,21 (Siemens, Alemanha). Crioglobulina foi realizada pela técnica de imunoeletroforese em gel “*in house*”. Os pacientes que apresentaram queixas articulares também foram submetidos à pesquisa do antígeno HLA-B27 e fator reumatoide (FR), pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) em tempo real (Sistema Sybr Green, técnica “*in house*”).

3.8. Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão, mediana (variação – valor mínimo e valor máximo) e porcentagem (%). Os dados foram comparados usando os testes t-Student, Mann-Whitney e Fisher. Em todos os testes foram aceitos um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4. Resultados

4.1. Dados Demográficos

Não houve diferença estatística na idade atual, sexo e classes socioeconômicas dos pacientes e controles (Tabela 1).

4.2. Manifestações Musculoesqueléticas e Síndromes de Dor Musculoesquelética

A frequência de pelo menos uma das manifestações musculoesqueléticas (artralgia, artrite e/ou mialgia) foi significativamente maior em pacientes com hanseníase quando comparados aos controles (14% vs. 0%, $p=0,0012$). Cinco pacientes com hanseníase tiveram poliartrite assimétrica das pequenas articulações das mãos (10% vs. 0%, $p=0,057$),

Três deles tiveram artrite dolorosa [média de duração de 12 meses (variando de 15 dias a 36 meses)]. Todos eles apresentavam forma dimórfica tuberculoide ou virchoviana.

A manifestação clínica mais comum da hanseníase, ocorrendo em 94% dos pacientes, foi mancha cutânea eritematosa ou hipopigmentada, com perda de sensibilidade. Comprometimento da função dos nervos periféricos, reação hansênica tipo 1 e neuropatia silenciosa foram significativamente observados em pacientes em relação aos controles (22% vs. 0%, $p=0,0006$; 18% vs. 0%, $p=0,003$; 16% vs. 0%, $p=0,0059$; respectivamente). Nenhum dos pacientes ou controles teve fibromialgia, síndrome de hiper mobilidade articular, síndrome miofascial e tendinite. (Tabela 1)

Tabela 1 – Dados demográficos, manifestações musculoesqueléticas, complicações da hanseníase e síndromes de dor musculoesqueléticas em pacientes pediátricos com hanseníase e controles saudáveis.

Variáveis	Hanseníase (n=50)	Controles (n=47)	p
Dados demográficos			
Idade atual	12 (3-18)	14 (3-18)	0,385
Sexo feminino	25 (50)	25 (53.1)	0,840
Classes socioeconômicas			
Classes C e D	46 (92)	44 (93)	1,000
Manifestações musculoesqueléticas	7 (14)	0	0,0012
Artralgia	1 (2)	0	1,000
Poliartrite assimétrica	5 (10)	0	0,057
Poliartrite crônica	4 (8)	0	0,118
Mialgia	3 (6)	0	0,243
Complicações da hanseníase			
Comprometimento da função dos nervos periféricos	11 (22)	0	0,0006
Reação tipo 1 (reversa)	9 (18)	0	0,003
Neuropatia silenciosa	8 (16)	0	0,0059
Eritema nodoso hansênico	0	0	1,000
Vasculite cutânea	0	0	1,000
Síndromes de dor musculoesquelética			
Fibromialgia juvenil	0	0	1,000
Síndrome de hiper mobilidade articular	0	0	1,000
Síndrome miofascial	0	0	1,000
Tendinite de mãos	0	0	1,000

Resultados são apresentados em mediana e n (%)

4.3. Auto-Anticorpos e Crioglobulinas

Não houve diferença estatística na frequência de auto-anticorpos (FAN, anti-DNA de dupla hélice, anti-Ro, anti-La, aCL-IgM, aCL-IgG e anticoagulante lúpico) e crioglobulinas entre pacientes com hanseníase e controles. (Tabela 2) HLA B27 foi negativo em todos os pacientes com artralgia e/ou artrite. Fator reumatoide foi positivo em dois dos cinco pacientes com artralgia e/ou artrite.

Tabela 2 – Auto-anticorpos e crioglobulinas em pacientes pediátricos com hanseníase e controles saudáveis.

Variáveis	Hanseníase (n=50)	Controles (n=47)	p
Auto-anticorpos			
FAN	1 (2)	0	1,000
Anti-DNA de dupla hélice	0	0	1,000
Anti-Ro	0	0	1,000
Anti-La	0	0	1,000
aCL-IgM	8 (16)	6 (13)	0,775
aCL-IgG	1 (2)	0	1,000
Anti-coagulante lúpico	1 (2)	1 (2)	1,000
Crioglobulinas	0	0	1,000

Resultados são apresentados em n (%), FAN – fator antinuclear, aCL – anticorpo anticardiolipina

4.4. Pacientes com Hanseníase com e sem Manifestações Musculoesqueléticas

As frequências de comprometimento da função dos nervos periféricos, reação hansênica tipo 1 e neuropatia silenciosa foram significativamente observados em pacientes com versus sem manifestações musculoesqueléticas (71% vs. 6%, $p=0,0036$; 71% vs. 0%, $p=0,0001$; 29% vs. 14%, $p=0,309$; respectivamente), bem como as formas multibacilares nos pacientes com manifestações musculoesqueléticas (86% vs. 42%, $p=0,045$). (Tabela 3)

A média da avaliação funcional (CHAQ), avaliação global da doença pelo paciente e pelo médico e avaliação da dor pelo paciente foram significativamente maiores em pacientes de hanseníase com manifestações musculoesqueléticas versus sem estas alterações ($p=0,0001$; $p=0,002$; $p=0,002$; $p=0,001$; respectivamente). Um número significativo de pacientes com manifestações musculoesqueléticas foram tratados com prednisona e poliquimioterapia multibacilar comparados com os pacientes sem estas manifestações (71% vs. 0%, $p=0,0001$; 86 vs. 42%, $p=0,045$). (Tabela 3)

Não houve diferença estatística na frequência de auto-anticorpos (FAN, anti-DNA de dupla hélice, anti-Ro, anti-La, aCL-IgM, aCL-IgG e

anticoagulante lúpico) e crioglobulinas nos pacientes com e sem manifestações musculoesqueléticas ($p>0,05$). (Tabela 4).

Tabela 3 – Dados demográficos, complicações da hanseníase, avaliação funcional, avaliação da doença, avaliação da dor e tipos de tratamento em pacientes pediátricos com hanseníase com e sem manifestações musculoesqueléticas.

Variáveis	Com manifestações musculoesqueléticas (n=7)	Sem manifestações musculoesqueléticas (n=43)	p
Dados demográficos			
Idade do início da doença	12 (3-16)	10 (2-18)	0,286
Idade atual	13 (6-18)	12 (3-18)	0,280
Sexo feminino	4 (57)	21 (49)	1,000
Classes socioeconômicas C e D	7 (100)	35 (81)	0,579
Hanseníase			
Comprometimento da função dos nervos periféricos	5 (71)	6 (14)	0,0036
Reação tipo 1 (reversa)	5 (71)	0	0,0001
Neuropatia silenciosa	2 (29)	6 (14)	0,309
Eritema nodoso hansênico	0	0	1,000
Vasculite cutânea	0	0	1,000
Multibacilar (DD, DV ou TT)	6 (86)	18 (42)	0,045
Paucibacilar (TT ou HI)	1 (14)	25 (58)	0,045
Avaliação funcional da doença e da dor			
CHAQ (0-3)	0 (0-1)	0 (0)	0,001
Avaliação da doença pelo médico (0-10)	8 (0-10)	0 (0-10)	0,0001
Avaliação da doença pelo paciente (0-10)	0 (0-10)	0 (0-6)	0,002
Avaliação da dor (0-10)	0 (0-9)	0 (0-8)	0,002
Tratamento			
Prednisona	5 (71)	0	0,0001
Poliquimioterapia multibacilar	6 (86)	18 (42)	0,045
Poliquimioterapia paucibacilar	1 (14)	25 (58)	0,045

Resultados são apresentados em mediana e n (%), DD – dimorfo-dimorfo, DV - dimorfo - virchoviano, DT - dimorfo-tuberculoide, TT - tuberculoide-tuberculoide (TT), HI – hanseníase indeterminada, CHAQ – “Childhood Health Assessment Questionnaire “

Tabela 4 – Auto-anticorpos e crioglobulinas em pacientes pediátricos com hanseníase com e sem manifestações musculoesqueléticas.

Variáveis	Com manifestações musculoesqueléticas (n=7)	Sem manifestações musculoesqueléticas (n=43)	P
Auto-anticorpos			
FAN	0	1 (2)	1,000
Anti-DNA de dupla hélice	0	0	1,000
Anti-Ro	0	0	1,000
Anti-La	0	0	1,000
aCL-IgM	3 (43)	5 (12)	0,071
aCL-IgG	0	1 (2)	1,000
Anticoagulante lúpico	1 (14)	0	0,140
Crioglobulinas	0	0	1,000
Resultados são apresentados em n (%), FAN – fator antinuclear, aCL – anticorpo anticardiolipina			

5. DISCUSSÃO

5. Discussão

Este foi o primeiro estudo que mostrou claramente manifestações musculoesqueléticas na população pediátrica com hanseníase, especialmente poliartrite assimétrica, e sua associação com as formas graves da doença, comprometimento da função de nervos e sem produção de auto-anticorpos.

A grande vantagem do presente estudo foi a avaliação sistemática da hanseníase pediátrica e sua associação com manifestações musculoesqueléticas e auto-anticorpos, e excluindo dor periarticular^{22,24}. Além disso, houve a inclusão de grupo controle saudável, com a mesma idade, gênero e classe socioeconômica, e usando o mesmo protocolo.

Surpreende o fato de que o envolvimento musculoesquelético é a terceira mais frequente manifestação clínica de hanseníase em pacientes adultos¹⁰. Artrite foi descrita em 4% a 79% destes pacientes^{8,10} e pode ser dividido em quatro subtipos: artropatia de Charcot, artrite séptica, artrite aguda e crônica¹⁰. Poliartrite assimétrica geralmente envolve articulações metacarpo-falangeanas e interfalangeanas proximal e distal⁷, como observado em nossos cinco pacientes pediátricos. Além disso, o quadro de

poliartrite crônica das mãos mimetizando artrite reumatoide já foi relatado em pacientes em reação tipo 1 hansênica¹⁰.

O envolvimento articular é geralmente ignorado em crianças e adolescentes com hanseníase e o quadro de poliartrite crônica pode mimetizar doenças autoimunes pediátricas, especialmente artrite idiopática juvenil^{7,13} leucemia¹⁸ e lúpus eritematoso sistêmico juvenil²⁷. Há raros relatos de comprometimento das articulações periféricas e das mãos em pacientes pediátricos com hanseníase¹³, sendo que um destes casos foi publicado anteriormente pelo nosso grupo¹⁴.

Curiosamente, síndromes de dor musculoesquelética não foram observadas em nossa população de estudo e nos controles. Além disso, nenhum dos pacientes apresentou tendinite em mãos associada ao envolvimento articular.

Auto-anticorpos foram raramente observados em nossos pacientes pediátricos com hanseníase. Anticorpo anticardiolipina IgM foi o subtipo mais frequente nestes pacientes, sendo positivo em 13% dos casos, sem associação com trombose autoimune, como também foi descrito em adultos²⁸. Esta baixa frequência de auto-anticorpos difere da nossa população infantil com lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite juvenil²⁸ e rasopatias²⁹, que apresentaram frequências de 93%, 59% e 52%, respectivamente, de uma variedade de auto-anticorpos órgão-específico e não órgão-específico. Rasopatias são uma classe de síndromes genéticas

humanas causadas por mutações em genes que codificam componentes da via proteína quinase Ras/mitogeno ativado (MAPK). Esta via desempenha um papel essencial no controle do ciclo celular e diferenciação, portanto sua desregulação tem profundas consequências no desenvolvimento, com possibilidade de produção de autoanticorpos e doenças autoimunes. Os pacientes podem apresentar dismorfia craniofacial, malformações cardíacas, anomalias cutâneas, musculoesquelética, oculares, diferentes graus de deficiência neurocognitiva e, em algumas síndromes, um risco aumentado de desenvolver câncer²⁹.

A hanseníase é uma doença granulomatosa crônica que se apresenta principalmente com manifestações cutâneas⁴ e neurológicas⁵, como observado em nossos pacientes com e sem manifestações musculoesqueléticas. Esta doença pode afetar a saúde, as atividades de vida diária e a qualidade de vida relacionada à saúde dos adultos com a doença³⁰, como também foi observado neste estudo.

Notadamente, a reação tipo I da hanseníase, associada ao comprometimento da função dos nervos periféricos está relacionada com formas incapacitantes da doença⁵, e neste estudo estas anormalidades também foram associadas com manifestações musculoesqueléticas, indicando um envolvimento simultâneo de nervos e articulações que necessitaram de terapia imunossupressora agressiva.

Além disso, estes pacientes apresentarão, se não tratados rapidamente, danos permanentes das articulações das mãos, como dedos em pescoço de cisne, dedo em martelo e/ou garra ulnar e mediana¹⁰ e esses aspectos requerem um rigoroso acompanhamento destes pacientes.

Assim sendo, este foi o primeiro estudo a identificar a alta frequência de manifestações musculoesqueléticas associadas com disfunção de nervos periféricos em pacientes pediátricos. Desta forma, a hanseníase deve ser incluída no diagnóstico diferencial de artrite assimétrica, principalmente em áreas endêmicas.

6. CONCLUSÃO

6. Conclusões

1. Envolvimento musculoesquelético foi frequente em pacientes pediátricos com hanseníase, sem associação com presença de autoanticorpos.
2. Manifestações musculoesqueléticas foram associadas com disfunção de nervos periféricos em crianças e adolescentes com hanseníase.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. Referências

1. Lastoria JC, Abreu MAMM. SBD-RESP in active search for leprosy cases. *An Bras Dermatol*. 2011;86:613-20.
2. Pires CAA, Malcher CAMS, Abreu Júnior JMC, Albuquerque TG, Corrêa IRS, Daxbacher ELR. Leprosy in children under 15 years: the importance of early diagnosis. *Rev Paul Pediatr* 2012;30:292-5.
3. WHO, 2012. Global leprosy situation, 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:317-28.
4. Guidelines for the control of leprosy in the northern territory 2010. Department of health and families. [Citado em: 2012 apr 01]. Disponível em:
<http://www.health.nt.gov.au/library/scripts/objectifyMedia.aspx?file=pdf/10/90.pdf>

5. Guia para o Controle da Hanseníase - BVS Ministério da Saúde. [Citado em: 2012 abr 01]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseniase.pdf
6. Cossermelli-Messina W, Festa Neto C, Cossermelli W. Articular inflammatory manifestations in patients with different forms of leprosy. J Rheumatol. 1998;25:111-9.
7. Miladi MI, Feki I, Bahloul Z, Jlidi R, Mhiri C. Chronic inflammatory joint disease revealing borderline leprosy. Joint Bone Spine. 2006;73:314-7.
8. Pereira HL, Ribeiro SL, Pennini SN, Sato EI. Leprosy-related joint involvement. Clin Rheumatol. 2009;28:79-84.
9. Ribeiro SL, Pereira HL, Manguiera CL, Ferreira CE, Rosseto E, Scheinberg M. The development of arthritis and antinuclear antibodies correlate with serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with leprosy. Ann Rheum Dis. 2012;71:2062-3.
10. Chauhan S, Wakhlu A, Agarwal V. Arthritis in leprosy. Rheumatology. 2010;49:2237-42.

11. Kaur MR, Grindulis K, Maheshwari M, Ellis CJ, Bhat J, Tan CY. Delayed diagnosis of leprosy due to presentation with a rheumatoid-like polyarthropathy. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:784-5.
12. Al-Raqum HA, Uppal SS, El Abdalghani RA, Lasheen I. First report of leprosy presenting as acute polyarthritis in the setting of type I downgrading lepra reaction. *Clin Rheumatol*. 2006;25:101-5.
13. Terreri MT, Lutti D, Len C, Goldenberg J, Hilário MO. Leprosy: an unusual cause of arthritis in children. A report of two cases. *J Trop Pediatr*. 1997;43:186-7.
14. Moraes AJ, Soares PM, Zapata AL, Lotito AP, Sallum AM, Silva CA. Panniculitis in childhood and adolescence. *Pediatr Int*. 2006;48:48-53.
15. Ribeiro SL, Pereira HL, Silva NP, Souza AW, Sato EI. Anti- β 2-glycoprotein I antibodies are highly prevalent in a large number of Brazilian leprosy patients. *Acta Reumatol Port*. 2011;36:30-7.
16. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966;34:255-73.

- 17.Almeida PM, Wickerrhauser H. Critério de classe econômica da Associação Brasileira de Anunciantes (ABA) e Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado (ABIPEME) 1991. p. 1-29.
- 18.Tamashiro MS, Aikawa NE, Campos LM, Cristofani LM, Odone-Filho V, Silva CA. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. Clinics (Sao Paulo). 2011;66:1665-9.
- 19.Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31:390-2.
- 20.Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome: aclinical study of thirty-three patients and matched normal controls. Arthritis Rheum 1985;28:138–45.
- 21.Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. Ann Rheum Dis. 1973;32:413-8.

22. Zapata AL, Moraes AJ, Leone C, Doria-Filho U, Silva CA. Pain and musculoskeletal pain syndromes in adolescents. *J Adolesc Health*. 2006;38:769-71.
23. Zapata AL, Moraes AJ, Leone C, Doria-Filho U, Silva CA. Pain and musculoskeletal pain syndromes related to computer and video game use in adolescents. *Eur J Pediatr*. 2006;165:408-14.
24. Jannini SN, Dória-Filho U, Damiani D, Silva CA. Musculoskeletal pain in obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:329-35.
25. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1202-9.
26. Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organization. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:25-9.

27. Cavalcante EG, Aikawa NE, Lozano RG, Lotito AP, Jesus AA, Silva CA. Chronic polyarthritis as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2011;20:960-4.
28. Aikawa NE, Jesus AA, Liphaus BL, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, Viana VS, et al. Organ-specific autoantibodies and autoimmune diseases in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:126-31.
29. Quaio CR, Carvalho JF, da Silva CA, Bueno C, Brasil AS, Pereira AC, et al. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(5): 1077-82.
30. van Brakel WH, Sihombing B, Djarir H, Beise K, Kusumawardhani L, Yulihane R, et al. Disability in people affected by leprosy: the role of impairment, activity, social participation, stigma and discrimination. *Glob Health Action*. 2012 (in press).

ANEXOS

ANEXO 1**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA “Manifestações musculoesqueléticas e auto-anticorpos em crianças e adolescentes com hanseníase”.

PESQUISADOR :

CARGO/FUNÇÃO: INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP:

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA :

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Prezados pais ou responsáveis:

1. A hanseníase é uma doença muito comum no estado de Mato Grosso, e também pode ocorrer em criança e adolescentes. Quando diagnosticada tarde ou não acompanhada de forma correta, pode causar perda de força em mãos, braços, pernas e pés, assim como deformidades.
2. Para estudar o comprometimento das juntas (dor, inchaço) e a formação de auto-anticorpos (sistema de defesa do sangue atacando o seu próprio corpo) em pacientes com hanseníase, será realizado um estudo no Ambulatório de Dermatologia e Pediatria do Hospital Universitário Julio Muller da Universidade Federal de Mato Grosso em parceria com a Universidade de São Paulo entre os anos 2010 e 2013.
3. A pesquisa consistirá na aplicação de um questionário para o paciente e seu responsável, realização de exame físico para ver manchas de pele, alteração dos nervos e alteração nas juntas e coleta de exames laboratoriais. A informação dada pelos pacientes será confidencial e utilizada apenas na pesquisa, porém se forem detectados problemas de saúde, os pais ou responsáveis serão informados.
4. Para A participação voluntária de seus filhos, na pesquisa chamada “Manifestações músculo-esqueléticas e auto-anticorpos em crianças e adolescentes com hanseníase”, por favor, assine o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e preencha as questões a seguir. Os seus filhos/as também terão que concordar e assinar este termo. Em caso de recusa você não terá nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que recebe assistência. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller- UFMT- pelo telefone (65) 36157254.
5. O objetivo deste estudo é descobrir se crianças e adolescentes com hanseníase tem mais dor no corpo ou nas juntas e se o sistema de defesa do seu corpo está desregulado,
6. atacando o próprio paciente. A sua participação nesta pesquisa consistirá em responder um questionário sobre a doença do seu filho. A participação do seu filho será de responder perguntas sobre sua saúde e sobre seus sintomas e coleta de sangue para exames de laboratório. Os riscos da participação do seu filho na pesquisa,são: ficar com o braço roxo após colher sangue. Os benefícios para você e para seu filho enquanto participante da pesquisa,são: realizar exames para avaliar como está a doença, ser examinado por um médico especialista em hanseníase, que pode tirar todas as suas dúvidas, orienta-los melhor sobre a doença, acompanhar com consultas o tratamento, realizar exames para ver se a hanseníase já está

atacando algum nervo e ser tratado e orientado para que seu filho não tenha seqüelas da doença. Os dados referentes à sua pessoa e de seu filho serão confidenciais e garantimos o sigilo de sua participação durante toda pesquisa, inclusive na divulgação da mesma. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação (o nome de seu filho aparecerá apenas com as letras iniciais). Você receberá uma cópia desse termo onde tem o nome, telefone e endereço do pesquisador responsável, para que você possa localizá-lo a qualquer tempo. Seu nome é Dra. Luciana Neder, que trabalha as quartas feiras a tarde (13:00 as 17:00 horas) no ambulatório 3 do Hospital Julio Muller e telefone de contato 36157281 ou celular 99286510 e e-mail: luneder4@hotmail.com.

Considerando os dados acima, CONFIRMO estar sendo informado por escrito e verbalmente dos objetivos desta pesquisa e em caso de divulgação por foto e/ou vídeo AUTORIZO a publicação.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha _____ Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo _____ Data / /

ANEXO 2

AVALIAÇÃO DAS CLASSES SOCIOECONÔMICAS

Item	Número de Itens Possuídos						
	0	1	2	3	4	5	6 e +
• Televisor em cores	0	4	7	11	14	18	22
• Rádio	0	2	3	5	6	8	9
• Banheiro	0	2	5	7	10	12	15
• Automóvel	0	4	9	13	18	22	26
• Empregada mensalista	0	5	11	16	21	26	32
Posse de		Pontos					
• Aspirador de pó		6					
• Máquina de lavar roupa		8					
• VCR-Videocassete		10					
• Geladeira		7					
Grau de Instrução do Chefe da Família		Pontos					
• Analfabeto ou primário incompleto		0					
• Primário completo (quarta série do Primeiro Grau completa)		5					
• Ginásio completo (Primeiro Grau completo)		10					
• Colegial completo (Segundo Grau completo)		15					
• Superior completo		21					
		Pontos de Corte					
		Quatro Classes			Cinco Classes		
Classe A		78 +			89 +		
Classe B		51-77			59-88		
Classe C		27-50			35-58		
Classe D		0-26			20-34		
Classe E		—			0-19		

Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercados (Almeida & Wickerrhauser, 1991).

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JULIO MULLER**

FICHA DE CONSULTA

Nome: _____ Data: ____/____/____

Registro: _____ Número atendimento: _____ Mãe ou responsável: _____

Data de nascimento: _____ Naturalidade: _____ Idade atual: _____ Raça: _____ Sexo: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ CEP: _____ Bairro: _____ Cidade: _____

Escolaridade (série atual): _____ Profissão: _____

Idade de início da doença:_____Tempo de duração da doença:_____

[illegible]

Já teve algum episódio reacional? Antes durante ou após o tratamento? _____

Antes do tratamento tinha alguma limitação física? Qual? _____

Hanseníase em parentes ou amigos próximos: _____

5- EXAME FÍSICO

Peso: _____ Altura: _____

5A - EXAME DERMATOLÓGICO

Lesões de pele: _____

6- AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

FACE	
Inspeção	
Avaliação força muscular	
NARIZ	
Entrevista	
Inspeção	
OLHO	
Entrevista	
Exame ocular	
Músculos orbiculares	
MEMBROS SUPERIORES	
Entrevista	
Inspeção, músculo, dedos	
Palpação nervos	
Exploração mobilidade articular	
Prova de força muscular	
MEMBROS INFERIORES	
Inspeção	

Palpação nervos	
Inspeção e palpação planta	
Mobilidade articular	
Força muscular	
PESQUISA SENSIBILIDADE	
GRAU DE INCAPACIDADE	

7- EXAME MÚSCULO-ESQUELÉTICO

Presença de Artralgia, Artrite, Fraqueza muscular, Mialgia.

Número, duração, localização, evolução, distribuição, irradiação, tipo de dor, horário, frequência, fatores de modulação, intensidade, interfere com atividades, uso de medicamentos.

Axial: _____

Membros superiores: _____

Membros inferiores: _____

8- CRITÉRIOS PARA FIBROMIALGIA

- ☐ SIM
- ☐ NÃO

9- HIPERMOBILIDADE ARTICULAR: _____ pontos.

10- SÍNDROME MIOFACIAL

- ☐ SIM
- ☐ Não

Questionário Sintomatologia Dolorosa

Este é um questionário muito importante, pois ele serve para explicar melhor sua dor. agradecemos muito sua colaboração.

1- Quando sua dor começou?	☐ Inferior a 1 mês ☐ entre 1 e 2 meses ☐ entre 3 e 5 meses ☐ entre 6 meses e 1 ano ☐ acima de 1 ano
2- De quanto em quanto tempo vem esta dor?	☐ 3 a 7 dias por semana ☐ 1 ou 2 dias por semana ☐ mais de 1 vez por mês ☐ 1 vez por mês ☐ uma 1 vez por ano
3- Quanto tempo dura esta dor?	☐ alguns minutos ☐ várias horas ☐ um a vários dias ☐ Mais de 1 semana ☐ não sabe
4- Geralmente esta dor dá em que horário?	☐ Manhã ☐ Tarde ☐ Noite ☐ Qualquer horário ☐ Não sabe
5- Que nota você dá para a sua dor segundo a escala ao lado? Dor leve (<3) Dor moderada (entre 4 e 6) Dor forte (>=7)	<div style="text-align: center;"> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 </div> Sem dor _____ dor máxima possível
6- Algumas das seguintes coisas fazem aparecer sua dor?	☐ Atividade física ☐ Frio ☐ Calor ☐ Stress/preocupação ☐ Uso de computador ☐ Outros
7- Algumas das seguintes coisas fazem piorar sua dor?	☐ Atividade física ☐ Frio ☐ Calor ☐ Stress/preocupação ☐ Uso de computador ☐ Outros
8- Junto com a dor você sente algumas das seguintes coisas?	☐ Formigamento ☐ Sensação de inchaço ☐ Queimação ☐ Pontada
9- Esta dor atrapalha para algumas das seguintes coisas?	☐ Atividades escolares ☐ Atividades de lazer ☐ Atividade física ☐ Sono ☐ Outro
10- Você toma remédio quando está com dor?	☐ Sempre ☐ As vezes ☐ Muitas vezes ☐ Nunca

11- Se você tem dor, escolha no máximo 3, que não sejam por machucado, e marque no boneco o lugar onde elas doem com cores diferentes para cada uma. Não vale dor de cabeça nem dor de barriga	
12- Algumas destas dores andam?	☐ Sim ☐ Não
13- Quais?	☐ Vermelha ☐ Azul ☐ Verde
14- Se você tiver dores que andam, desenhe na figura acima com a mesma cor. Mostre onde começa e onde termina a dor.	

11- EXAMES LABORATORIAIS:

HEMOGRAMA	(/ /)	
Hb		
Ht		
VCM		
WBC		
Neut		
Linf		
Plq		
VHS		
PCR		
BIOQUÍMICA	(/ /)	

Ureia		
Creatinina		
TGO		
TGP		
Glicemia		
Proteínas totais		
Albumina		
Imunoglobulinas		
ANTICORPOS		
FAN		
Anti- DNA		
Anti-Ro		
Anti-La		
Anti- cardiolipina		
Anti-coagulante lúpico		
Anti-crioglobulina		
VDRL		
Fator reumatoide		
HANSENÍASE		
Baciloscopia (/ /)		
Biópsia (/ /)		
Eletroneuromiografia (/ /)		
Fator reumatoide		
HANSENÍASE		
Baciloscopia (/ /)		
Biópsia (/ /)		
Eletroneuromiografia (/ /)		

HEMOGRAMA	(/ /)	
Hb		
Ht		
VCM		
WBC		
Neut		
Linf		
Plq		
VHS		
PCR		
BIOQUÍMICA	(/ /)	
Ureia		
Creatinina		
TGO		
TGP		
Glicemia		
Proteínas totais		
Albumina		
Imunoglobulinas		
ANTICORPOS		
FAN		
Anti- DNA		
Anti-Ro		
Anti-La		
Anti- cardiolipina		
Anti-coagulante lúpico		
Anti-crioglobulina		
VDRL		

Fator reumatoide		
HANSENÍASE		
Baciloscopia (/ /)		
Biópsia (/ /)		
Eletroneuromiografia (/ /)		

12- TRATAMENTO UTILIZADO

Início do tratamento:_____ PB_____ MB_____ Tempo de tratamento_____

Reação a medicação_____

- **Corticosteroides:** dose máxima_____ tempo de uso_____
efeitos colaterais_____

- **Talidomida:** dose diária:_____ data do uso:_____
tempo de uso:_____
efeitos colaterais:_____

- outras drogas:
dose diária:_____ dose total:_____
tempo de uso:_____ efeitos colaterais:_____

ANEXO 4
AVALIAÇÃO SENSITIVO-MOTORA HANSENÍASE

Face	1°	/	/	2°	/	/	3°	/	/
Nariz	D		E	D		E	D		E
Queixa principal									
Ressecamento (S/N)									
Ferida (S/N)									
Perfuração de septo (S/N)									
Olhos	D		E	D		E	D		E
Queixa principal									
Fecha olhos s/ força (mm)									
Fecha olhos c/ força (mm)									
Triquias (S/N) / Ectrópico (S/N)									
Dimin. sensib. córnea (S/N)									
Opacidade córnea (S/N)									
Catarata (S/N)									
Acuidade visual									

Membros Superiores	1°	/	/	2°	/	/	3°	/	/
Queixa principal									
Palpação de Nervos	D		E	D		E	D		E
Ulnar									
Mediano									
Radial									

Legenda: N = normal E = espessado D = dor

Avaliação da Força	1°	/	/	2°	/	/	3°	/	/
	D		E	D		E	D		E
Abrir dedo mínimo
Abdução do 5º dedo (nervo ulnar)
Elevar o polegar
Abdução do polegar (nervo mediano)
Elevar o punho
Extensão do punho (nervo radial)

Legenda: F=forte; D=diminuída; P=paralisado ou 5=forte; 4=Resistência parcial; 3=Movimento completo; 2=Movimento parcial; 1=Contração; 0=Paralisado.

INSPEÇÃO E AVALIAÇÃO SENSITIVA

1°	/	/	2°	/	/	3°	/	/
D		E	D		E	D		E

Legenda: Caneta/filamento lido (2g): Sente Não sente X ou Monofilamento: seguir cores
Garra Móvel: M Garra Rígida: R Resistência: Ferida:

Membros Inferiores	1°	/	/	2°	/	/	3°	/	/
Quexa principal									
Palpação de Nervos	D		E	D		E	D		E
Fibular									
Tibial posterior									

Legenda: N = normal E = espessado D = dor

Avaliação da Força	1°	/	/	2°	/	/	3°	/	/
	D		E	D		E	D		E
Elevar o hálux Extensão de hálux (nervo fibular)
Elevar o pé Dorsiflexão de pé (nervo fibular)

Legenda: F=forte; D=diminuída; P=paralisado ou 5=forte; 4=Resistência parcial; 3=Movimento completo; 2=Movimento parcial; 1=Contração; 0=Paralisado.

INSPEÇÃO E AVALIAÇÃO SENSITIVA

1°	/	/	2°	/	/	3°	/	/
D	E		D	E		D	E

Legenda: Caneta/filamento 10g: Sente Não sente X ou Monofilamentos: seguir cores
Gema Móvel: M Gema Rígida: R Realce: Ferida:

CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE (OMS)

Data da Avaliação	Olhos		Mãos		Pés		Maior Grau	Assinatura
	D	E	D	E	D	E		
Aval. diagnóstico / /								
Aval. de alta / /								

MONOFILAMENTOS

Cor	Gramas
Verde	0,05
Azul	0,2
Lilás	2,0
Vermelho Fechado	4,0
Vermelho Cruzado	10,0
Vermelho Aberto	300,0
Preto	s/resposta

HANSENÍASE
Formulário para Classificação do Grau de Incapacidades Físicas

Unidade Federada: _____ Município: _____
 Nome: _____ Sexo: _____
 Data de Nascimento: _____ Forma Clínica: _____ No da Ficha: _____

Grau	Olho			Mão			Pé		
	Sinais e/ou Sintomas	D	E	Sinais e/ou Sintomas	D	E	Sinais e/ou Sintomas	D	E
0	Nenhum problema com os olhos devido à hanseníase			Nenhum problema com as mãos devido à hanseníase			Nenhum problema com os pés devido à hanseníase		
1	Diminuição ou perda da sensibilidade			Diminuição ou perda da sensibilidade			Diminuição ou perda da sensibilidade		
2	Lagoftalmia e/ou ectrópio			Lesões tróficas e/ou lesões traumáticas			Lesões tróficas e/ou lesões traumáticas		
	Triquíase			Garra			Garra		
	Opacidade corneana central			Reabsorção			Reabsorção		
	Acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6m			Mão caída			Pé caído		
							Contratura do tornozelo		

Maior Grau Atribuído: 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ NA ☐

Data: ____/____/____

Assinatura: _____

ANEXO 5
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JULIO MULLER
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

MANIFESTAÇÕES MUSCULO-ESQUELÉTICAS E AUTO-ANTICORPOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HANSENÍASE

Questionário de Avaliação de Saúde em Crianças (CHAQ)

Nesta seção estamos interessados em avaliar como a doença do seu filho(a) afeta as suas atividades diárias. Esteja à vontade para escrever quaisquer comentários no verso desta página. Nas questões seguintes, por favor marque a resposta que melhor descreve as atividades habituais do seu filho(a) (em média durante um dia inteiro) **DURANTE A SEMANA PASSADA. ASSINALE SÓ AQUELAS DIFICULDADES OU LIMITAÇÕES QUE SÃO DEVIDAS À DOENÇA.** Se a maioria das crianças da idade do seu filho não fazem uma certa atividade, por favor marque-a como “Não Aplicável”. **Por exemplo, se o seu filho tem dificuldade ou é incapaz de desempenhar uma certa atividade porque é muito novo e não porque esteja LIMITADO PELA DOENÇA, por favor marque-a como “Não Aplicável”.**

Sem NENHUMA <u>dificuldade</u>	Com ALGUMA <u>dificuldade</u>	Com MUITA <u>dificuldade</u>	INCAPAZ <u>de fazer</u>	Não Aplicável
--------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	----------------------------	------------------

1. VESTIR-SE E ARRUMAR-SE (APRONTAR)

O seu filho é capaz de:

- Vestir-se, incluindo amarrar os sapatos e abotoar os botões ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Lavar o cabelo ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Tirar as meias ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Cortar as unhas das mãos ?	☐	☐	☐	☐	☐

2. LEVANTAR-SE

O seu filho é capaz de:

- Levantar-se de uma cadeira baixa ou do chão ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Deitar ou levantar-se da cama ou berço?	☐	☐	☐	☐	☐

3. ALIMENTAR-SE

O seu filho é capaz de :

- Cortar a carne ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Levar uma xícara ou um copo à boca?	☐	☐	☐	☐	☐
- Abrir uma caixa nova de Maizena ?	☐	☐	☐	☐	☐

4. ANDAR

O seu filho é capaz de:

- Andar na rua, em terreno plano ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Subir cinco degraus ?	☐	☐	☐	☐	☐

5. * Por favor marque qualquer APOIO ou APARELHOS (Instrumentos) que o seu filho use habitualmente para alguma das atividades acima indicadas:

- Bengala	☐	- Instrumentos ou aparelhos usados para se vestir (gancho de botões, puxador de fechos, calçadeira comprida, etc.)	☐
- Andador	☐	- Adaptador de lápis ou utensílios especiais	☐
- Muleta	☐	- Cadeira mais alta	☐
- Cadeira de rodas	☐	- Outros (Indique:.....)	☐

6. * Por favor indique em que tipo de atividades o seu filho habitualmente necessita da ajuda de outra pessoa,

DEVIDO À DOENÇA:

- Vestir-se e arrumar-se	☐	- Alimentar-se	☐
- Levantar-se	☐	- Andar	☐

Sem NENHUMA dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	INCAPAZ de fazer	Não Aplicável
-------------------------------	------------------------------	-----------------------------	---------------------	------------------

7. HIGIENE

O seu filho é capaz de:

- Lavar e enxugar o corpo inteiro?	☐	☐	☐	☐	☐
- Tomar um banho de banheira (entrar e sair da banheira)?	☐	☐	☐	☐	☐
- Sentar-se e levantar-se do vaso sanitário?	☐	☐	☐	☐	☐
- Escovar os dentes?	☐	☐	☐	☐	☐
- Pentear/escovar o cabelo ?	☐	☐	☐	☐	☐

8. ALCANÇAR

O seu filho é capaz de:

- Alcançar e pegar um objeto pesado, como um jogo grande ou livro, situado em local um pouco acima da sua cabeça ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Dobrar-se para apanhar roupa ou um papel do chão?	☐	☐	☐	☐	☐
- Vestir uma camiseta pela cabeça ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Virar o pescoço para olhar para trás por cima do ombro ?	☐	☐	☐	☐	☐

9. APANHAR

O seu filho é capaz de:

- Escrever ou rabiscar com uma caneta ou um lápis?	☐	☐	☐	☐	☐
- Abrir portas de carros ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Abrir garrafas ou potes que já tenham sido abertos antes?	☐	☐	☐	☐	☐
- Abrir e fechar torneiras ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Abrir uma porta quando tem que rodar a maçaneta?	☐	☐	☐	☐	☐

10. ATIVIDADES

O seu filho é capaz de:

- Fazer compras e levar recados ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Entrar e sair de um carro, de um carro de brincar ou do ônibus escolar?	☐	☐	☐	☐	☐
- Andar de bicicleta ou triciclo ?	☐	☐	☐	☐	☐
- Fazer tarefas domésticas (lavar pratos, fazer a cama, limpar o quarto, aspirar, despejar o lixo, etc.)	☐	☐	☐	☐	☐
- Correr e brincar ?	☐	☐	☐	☐	☐

11. * Por favor marque qualquer APOIO ou INSTRUMENTO que o seu filho use nas atividades acima indicadas:

- Assento de sanitário elevado	☐	- Barra de apoio na banheira e sanitário	☐
- Assento de banheira	☐	- Utensílios de cabo longo para apanhar objetos	☐
- Dispositivo para abrir garrafas e potes (que tenham sido anteriormente abertos)	☐	- Escova de cabo longo para tomar banho	☐

12. * Por favor indique em que tipo de atividades o seu filho habitualmente necessita de ajuda de outra pessoa, DEVIDO À DOENÇA:

- Higiene	☐	- Apanhar e abrir coisas	☐
- Alcançar	☐	- Recados e pequenas tarefas domésticas	☐

13. DOR: Estamos também interessados em saber se o seu filho tem ou não sido afetado pela dor devida à sua doença.

Que intensidade de dor pensa que o seu filho teve devido à sua doença, NA SEMANA PASSADA?

Coloque uma marca na linha abaixo, para indicar a intensidade da dor

SEM Dor 0|-----|100 DOR muito forte

14. AVALIAÇÃO GLOBAL: Considerando todas as formas como a artrite afeta o seu filho, indique como ele está passando e coloque uma marca na linha abaixo:

Muito Bem 0|-----|100 Muito MAL

Anexo 6

Running title – Musculoskeletal manifestations in children leprosy

Submetido à revista *Jornal de Pediatria*

Original article

MUSCULOSKELETAL MANIFESTATIONS AND AUTOANTIBODIES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH *LEPROSY*

L. Neder^a, Daniel A. Rondon^b, Silvana S. Cury^c, Clovis A. Silva^d.

- a. Dermatologist. Assistant Professor of Medical Clinic Department, Universidade Federal do Mato Grosso. Dermatology Service, Hospital Universitário Julio Muller, Universidade Federal do Mato Grosso, Brazil. luneder4@hotmail.com ; <http://lattes.cnpq.br/1288830623376137>
- b. Graduate student. Dermatology Service, Hospital Universitário Julio Muller, Universidade Federal do Mato Grosso, Brazil. danitorondon@yahoo.com.br ; <http://lattes.cnpq.br/7530019536234693>
- c. Chief of Central Laboratory Division, Hospital Universitário Julio Muller, Universidade Federal do Mato Grosso, Brazil. hujmlab@yahoo.com.br <http://lattes.cnpq.br/6104125573829906>
- d. Associate Professor of Pediatric Department and Head of Pediatric Rheumatology Unit, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. clovisaasilva@gmail.com <http://lattes.cnpq.br/1288830623376137>

Conflicts of interest: none

Corresponding author:

Prof. Clovis Artur Almeida da Silva

Rua Araioses, 152/81 – Vila Madalena

São Paulo – SP – Brazil, CEP 05442-010

FAX: 55 11 2661-8503, E-mail – clovisaasilva@gmail.com

Abstract

Objective: To evaluate musculoskeletal involvement and autoantibodies in pediatric leprosy patients.

Methods: 50 leprosy patients and 47 healthy children and adolescents were assessed according to musculoskeletal manifestations (arthralgia, arthritis and myalgia), musculoskeletal pain syndromes (juvenile fibromyalgia, benign joint hypermobility syndrome, myofascial syndrome and tendinitis) and a panel of autoantibodies and cryoglobulins. Health assessment scores and treatment were performed in leprosy patients.

Results: The frequency of at least one musculoskeletal manifestation was significantly higher in leprosy patients compared to controls (14% vs. 0%, $p=0.0012$) and five leprosy patients had asymmetric polyarthritis of small hands joints (10% vs. 0%, $p=0.057$), Nerve function impairment, type I leprosy reaction and silent neuropathy were significantly observed in leprosy patients ($p=0.0006$; $p=0.003$; $p=0.0059$; respectively). None of the patients and controls presented musculoskeletal pain syndromes and the frequencies of all antibodies and cyoglobulins were similar in both groups ($p>0.05$). Further analysis of leprosy patients showed that the frequencies of nerve function impairment, type I leprosy reaction and silent neuropathy were significantly observed in patients with *versus* without musculoskeletal manifestations ($p=0.0036$; $p=0.0001$; $p=0.309$; respectively), as well as multibacillary subtypes in leprosy (86% vs. 42%, $p=0.045$). The median of physician visual analogue scale (VAS), patients VAS, pain VAS and CHAQ were significantly higher in leprosy patients with musculoskeletal manifestations ($p=0.0001$; $p=0.002$; $p=0.0002$; $p=0.001$; respectively).

Conclusions: This was the first study to identify musculoskeletal manifestations associated with nerve dysfunction in pediatric leprosy patients. Hansen's disease should be included in the differential diagnosis of asymmetric arthritis, especially in endemic regions.

Keywords: Leprosy; Hansen's disease; arthritis; arthralgia; neuropathy; autoantibodies.

Resumo

Objetivo: Avaliar envolvimento musculoesquelético e auto-anticorpos em pacientes pediátricos com hanseníase.

Métodos: Foram avaliados 50 pacientes com hanseníase e 47 crianças e adolescentes saudáveis de acordo com manifestações musculoesqueléticas (artralgia, artrite e mialgia), síndromes dolorosas musculoesqueléticas (fibromialgia juvenil, síndrome de hiper mobilidade articular benigna, síndrome miofascial e tendinite) e painel de auto-anticorpos e crioglobulinas. Escores de avaliação de saúde e tratamento foram realizados nos pacientes com hanseníase.

Resultados: A frequência de manifestações musculoesqueléticas foi maior em pacientes com hanseníase comparada aos controles (14% vs. 0%, $p=0,0012$). Cinco pacientes com hanseníase tinham poliartrite assimétrica das pequenas articulações das mãos (10% vs. 0%, $p=0,057$). Comprometimentos da função do nervo, reação tipo I hanseníase, e neuropatia silenciosa foram observados nos pacientes com hanseníase ($p=0,0006$; $p=0,003$; $p=0,0059$; respectivamente). Nenhum dos pacientes e controles apresentou síndromes de dor musculoesquelética e as frequências dos anticorpos e crioglobulinas foram semelhantes nos dois grupos ($p>0,05$). Comprometimentos da função nervosa, reação hanseníase tipo I e neuropatia silenciosa foram observados em pacientes com

versus sem manifestações musculoesqueléticas ($p=0,0036$; $p=0,0001$; $p=0,309$; respectivamente), bem como subtipos de hanseníase multibacilar (86% vs 42%, $p=0,045$). A escala visual analógica do médico (VAS), dos pacientes (VAS), de dor (VAS) e CHAQ foram maiores em pacientes com manifestações musculoesqueléticas ($p=0,0001$; $p=0,002$; $p=0,0002$; $p=0,001$, respectivamente).

Conclusão: Este foi o primeiro estudo a identificar manifestações musculoesqueléticas associadas com disfunção de nervos periféricos em pacientes pediátricos. A hanseníase deve ser incluída no diagnóstico diferencial de artrite assimétrica, principalmente em regiões endêmicas.

Palavras chave: Hanseníase; artrite; artralgia; neuropatia; auto-anticorpos.

Introduction

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. It is considered one of major public health issue in developing countries and has been rarely described in pediatric population, 6% to 14% of all leprosy cases,¹⁻² with an average of 7% in Brazil.³

The important clinical signs of leprosy are hypopigmented or reddish localized skin lesions with loss of sensation and peripheral nerves involvement.^{4,5} Musculoskeletal manifestations were described in leprosy adult patients, especially acute and chronic arthritis⁶⁻¹² and arthralgia,⁸ and these involvements were rarely described in pediatric leprosy population.^{13,14}

Autoantibodies were also studied in adult leprosy patients, especially antinuclear antibody (ANA)⁹ and antiphospholipid.¹⁵ Moreover, there is no study that has assessed simultaneously musculoskeletal involvement and autoantibodies in pediatric leprosy patients.

Therefore, this was a cross-sectional study that investigated the musculoskeletal involvement and autoantibodies in pediatric leprosy patients and healthy controls. In addition, the possible associations of musculoskeletal manifestations in leprosy children and adolescents with: demographic data, leprosy manifestations, health assessment scores, autoantibodies and treatment were evaluated.

Patients and methods

From January 2010 to October 2012, 56 leprosy patients were followed up at the Dermatology Service, Hospital Universitário Julio Muller, Universidade Federal do Mato Grosso, Brazil. Out of them, 50 leprosy patients agreed to participate in this study. All patients fulfilled the leprosy diagnosis according to National Leprosy Program guidelines⁵ and according to Ridley and Jopling classification criteria,¹⁶ as borderline-borderline (BB), borderline-lepromatous (BL), lepromatous-lepromatous (LL), borderline-tuberculoid (BT), tuberculoid-tuberculoid (TT) or indeterminate leprosy (IL). The control group included 47 healthy children and adolescent of Escola Estadual de 1º e 2º graus Bela Vista", Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. The Local Ethical Committee of Hospital Universitário Julio Muller and Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo approved this study and an informed consent was obtained from all participants and legal guardians.

Methods

Demographic data

Demographic data included current age, gender and socio-economic classes. Brazilian socio-economic classes were classified according to the Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercados.¹⁷

Musculoskeletal manifestations

Musculoskeletal manifestations were defined according to: arthralgia (diffuse joint pain or tenderness without evidence of inflammation), arthritis (swelling within a joint, or limitation in the range of joint movement with joint pain or tenderness),^{18,19} and myalgia (muscle pain or tenderness in one or more limbs without evidence of inflammation). Arthritis were classified according to the number of joints [oligoarticular (lower than 4 arthritis) and polyarticular (greater than 5 arthritis)] and duration [acute (lower than five weeks) and chronic (greater than 6 weeks)].¹⁹

Musculoskeletal pain syndromes

The following musculoskeletal pain syndromes were diagnosed during the musculoskeletal examination: juvenile fibromyalgia, benign joint hypermobility syndrome, myofascial syndrome and tendinitis. Juvenile fibromyalgia was diagnosed according to the Yunus & Masi criteria.²⁰ Joint hypermobility (JH) was diagnosed according to the criteria proposed by Beighton. Benign joint hypermobility syndrome was defined as JH plus musculoskeletal pain and five of nine criteria.²¹ Myofascial syndrome was diagnosed according to active trigger points, which is defined as painful points in taut bands of muscle fibers. If pressured, these points induce reported pain that is reproducible and that affects specific places for each muscle.²²⁻²⁴

Clinical assessment of leprosy

Clinical assessment of leprosy was performed according to National Leprosy Program guidelines.⁵ Nerve function impairment is a clinically detectable loss of motor, sensory or autonomic peripheral nerve function. Type I (reversal) leprosy reaction is defined as nerve inflammation with loss of sensory and motor functions and/or redness and swelling in pre-existing skin lesion and in new lesions. Silent neuropathy is defined as the impairment of nerve function without any nerve pain or tenderness. Type 2 (erythema nodosum leprosum) leprosy reaction is defined as a sudden appearance of superficial or deep crops on new tender subcutaneous nodules.⁵

Health assessment scores and treatment in leprosy patients

All leprosy patients were evaluated regarding physician global assessment, patient global assessment and pain according to 10 cm visual analogue scale (VAS)²⁵ and Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).²⁶

Data concerning the leprosy treatment included: prednisone, multibacillary therapy (rifampicin, dapsone and clofazimine) and paucibacillary therapy (rifampicin and dapsone).⁵

Autoantibodies and cryoglobulins

These laboratory exams were performed blinded to the results of leprosy and musculoskeletal manifestations. The following serum autoantibodies were measured at study entry: ANA by indirect immunofluorescence on human cell epithelioma (HEp-2) cells (GMK, USA) and staining reactivity at $\geq 1:80$ serum dilution defined as positive; anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) by in-house indirect immunofluorescence using *Crithidia luciliae* as substrate (GMK, USA) with cut-off value of 1:10; anti-SSA/Ro and anti-SSB/La by fluorimetry (Phadia, Sweden) with cut-off < 10.1 ; anticardiolipin (aCL) isotypes IgG and IgM by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Phadia, Sweden), cut-off value of 20 GPL and/or MPL). Lupus anticoagulant (LAC) by the dilute Russell's viper venom time with cut-off < 1.15 and confirmatory testing with cut-off < 1.21 (Siemens, Germany). Cryoglobulin was performed by in-house gel immunoelectrophoresis. HLA B27 and rheumatoid factor (RF) detections were carried out by in-house real-time polymerase chain reaction assay (Arup Laboratories, USA) and by immunoturbidimetric assays (Wiener, Argentina, cut-off $< 20\text{UI/ml}$) in patients and controls with arthralgia and/or arthritis.

Statistical analysis

Results were presented as mean $\pm$ standard deviation or median (range) for continuous and number (%) for categorical variables. Data were compared by t-Student or Mann-Whitney tests for continuous variables. For categorical variables differences were assessed by Fisher's exact test. In all the statistical tests the level of significance was set at 5% ($p < 0.05$).

Results

Leprosy patients and healthy controls

Demographic features

No differences were evidenced in current age, female gender and Brazilian socio-economic classes in leprosy patients and healthy controls (Table 1).

Musculoskeletal and leprosy manifestations, and musculoskeletal pain syndromes

The frequency of at least one musculoskeletal manifestations (arthralgia, arthritis and/or myalgia) was significantly higher in leprosy patients compared to controls (14% vs. 0%, $p=0.0012$). Five leprosy patients had asymmetric polyarthritis of small joints of the hands (10% vs. 0%, $p=0.057$). Three of them had painful arthritis [median duration of 12 months (ranged to 15 days to 36 months)].

The most frequent leprosy manifestations were hypopigmented or reddish localized skin lesions with loss of sensation, particularly of touch and temperature, observed in 94% of all leprosy patients.

Nerve function impairment, type I leprosy reaction and silent neuropathy were significantly observed in leprosy patients *versus* healthy controls (22% vs. 0%, $p=0.0006$; 18% vs. 0%, $p=0.003$; 16% vs. 0%, $p=0.0059$; respectively) (Table 1).

None of the patients and controls had juvenile fibromyalgia, benign joint hypermobility syndrome, myofascial syndrome and hands tendinitis (Table 1).

Autoantibodies and cryoglobulins

The frequencies of all antibodies (ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-La, aCL-IgM, aCL-IgG and LAC) and cryoglobulins were similar in leprosy patients and controls (Table 2). HLA B27 test were negative in all patients with arthralgia and/or arthritis. RF was positive in 2 of 5 patients with arthralgia and/or arthritis.

Leprosy patients with and without musculoskeletal manifestations

The frequencies of nerve function impairment, type I leprosy reaction and silent neuropathy were significantly observed in leprosy patients with *versus* without musculoskeletal manifestations (71% vs. 14%, $p=0.0036$; 71% vs. 0%, $p=0.0001$; 29% vs. 14%, $p=0.309$; respectively), as well as multibacillary subtypes in leprosy patients with musculoskeletal manifestations (86% vs. 42%, $p=0.045$) (Table 3).

The median of physician VAS, patients VAS, pain VAS and CHAQ were significantly higher in leprosy patients with musculoskeletal manifestations *versus* without these alterations ($p=0.0001$; $p=0.002$; $p=0.002$; $p=0.001$; respectively). Leprosy patients with musculoskeletal manifestations were significantly treated with prednisone and multibacillary therapies compared with patients without these manifestations (71% vs. 0%, $p=0.0001$; 86% vs. 42%, $p=0.045$) (Table 3).

The frequencies of all antibodies (ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-La, aCL-IgM, aCL-IgG and LAC) and cryoglobulins were similar in leprosy patients with and without musculoskeletal manifestations (Table 4).

Discussion

To our knowledge, this was the first study that clearly showed musculoskeletal manifestations, especially asymmetric polyarthritis, in pediatric leprosy population associated with severe disease and nerve function impairment, without autoantibodies production.

The great advantage of the present study design was the systematic evaluation of leprosy and musculoskeletal manifestations, pain syndromes and a panel of autoantibodies in leprosy patients, including standardized definitions¹⁹⁻²² and excluding periarticular pain,²²⁻²⁴ in a leprosy population of one state in the middle-west of Brazil. Additionally, we included a healthy control group with the same age, gender and socio-economic class using the same protocol.

Importantly, musculoskeletal involvement is the third most frequent manifestation in adult leprosy patients¹⁰. Arthritis was described from 4% to 79%^{8,10} of adults Hansen's disease, and may be divided in four subtypes: Charcot's joints, septic arthritis, acute and chronic arthritis¹⁰. Asymmetric polyarthritis generally involves metacarpophalangeal joints and proximal and distal interphalangeal joints⁷, as observed in our five pediatric leprosy patients. Furthermore, chronic polyarthritis of the hands mimicking rheumatoid arthritis was also reported in a young middle-aged male with type I leprosy reaction.¹⁰

This joint involvement is generally ignored in children and adolescents with leprosy and chronic polyarthritis may mimic pediatric autoimmune diseases, especially juvenile idiopathic arthritis,^{7,13} acute leukemia¹⁸ and childhood-systemic lupus erythematosus²⁷. Of note, these musculoskeletal manifestations were rarely reported in the two leprosy cases that involved peripheral and hands joints¹³ and also one case that was previously evidenced by our group associated with erythema nodosum.¹⁴

Interestingly, musculoskeletal pain syndromes were not observed in our population of Hansen's disease and controls, as also described in our healthy and obese adolescents, with a prevalence ranged from 0% to 10%.²²⁻²⁴ Additionally, none of them had hands tendinitis associated with joint involvement.

Autoantibodies were rarely observed in our pediatric leprosy patients. IgM anticardiolipin was the most frequent autoantibodies observed in our 13% of Hansen's disease patients without autoimmune thrombosis, as also observed in adult leprosy. This fact differed from our childhood systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis²⁸ and RASopathies²⁹ which presented up to 93%, 59% and 52% of a variety of organ-specific and non organ-specific autoantibodies, respectively.

Leprosy is a chronic granulomatous infection occurs mainly with cutaneous and neurological manifestations,^{4,5} as observed in our patients with and without musculoskeletal involvement. This disease may affect activity of daily life and health-related quality of life in adult patients,³⁰ as observed herein.

Remarkably, type I leprosy reaction with nerve function impairment are related to severe disease,⁵ and herein these abnormalities were also associated with musculoskeletal manifestations, indicating a simultaneous involvement of nerves and joints who needed immunosuppressant and multibacillary treatment. Moreover, these patients could present permanent joint damage with swan neck deformities, mallet finger and/or ulnar drift,¹⁰ which requires a rigorous and a prolonged follow-up.

In conclusion, this was the first study to identify a high frequency of musculoskeletal manifestations associated with nerve dysfunction in pediatric leprosy patients. Hansen's disease should be included in the differential diagnosis of asymmetric arthritis, especially in endemic regions.

Acknowledgments

This study was supported by "Doutorado Inter Institucional" (DINTER) of Pediatric Department - UFMT-FMUSP, by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (grant #302724/2011-7 to CAS), by Federico Foundation Grant to CAS and by Núcleo de Apoio à Pesquisa "Saúde da Criança e do Adolescente" da USP (NAP-CriAd-SP). We thank all the colleagues of our University Hospital of Cuiabá, Brazil and Dr. Ulysses Dória Filho for assistance in statistical analysis.

References

1. Lastoria JC, Abreu MAMM. SBD-RESP in active search for leprosy cases. *An Bras Dermatol*. 2011;86:613-20.
2. Pires CAA, Malcher CAMS, Abreu Júnior JMC, Albuquerque TG, Corrêa IRS, Daxbacher ELR. Leprosy in children under 15 years: the importance of early diagnosis. *Rev Paul Pediatr* 2012;30:292-5.
3. WHO, 2012. Global leprosy situation, 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:317-28.
4. Guidelines for the Control of Leprosy in the Northern territory. Department of Health and families. Northern territory government. Australia, 2010. <http://www.health.nt.gov.au/library/scripts/objectifyMedia.aspx?file=pdf/10/90.pdf>
5. Guia para o Controle da Hanseníase. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília, 2002. bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseniose.pdf
6. Cossermelli-Messina W, Festa Neto C, Cossermelli W. Articular inflammatory manifestations in patients with different forms of leprosy. *J Rheumatol*. 1998;25:111-9.
7. Miladi MI, Feki I, Bahloul Z, Jlidi R, Mhiri C. Chronic inflammatory joint disease revealing borderline leprosy. *Joint Bone Spine*. 2006;73:314-7.
8. Pereira HL, Ribeiro SL, Pennini SN, Sato EI. Leprosy-related joint involvement. *Clin Rheumatol*. 2009;28:79-84.
9. Ribeiro SL, Pereira HL, Manguiera CL, Ferreira CE, Rosseto E, Scheinberg M. The development of arthritis and antinuclear antibodies correlate with serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with leprosy. *Ann Rheum Dis*. 2012 71:2062-3
10. Chauhan S, Wakhlu A, Agarwal V. Arthritis in leprosy. *Rheumatology*. 2010;49:2237-42.
11. Kaur MR, Grindulis K, Maheshwari M, Ellis CJ, Bhat J, Tan CY. Delayed diagnosis of leprosy due to presentation with a rheumatoid-like polyarthropathy. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:784-5.
12. Al-Raquim HA, Uppal SS, El Abdalghani RA, Lasheen I. First report of leprosy presenting as acute polyarthritis in the setting of type I downgrading lepra reaction. *Clin Rheumatol*. 2006;25:101-5.
13. Terreri MT, Lutti D, Len C, Goldenberg J, Hilário MO. Leprosy: an unusual cause of arthritis in children. A report of two cases. *J Trop Pediatr*. 1997;43:186-7.
14. Moraes AJ, Soares PM, Zapata AL, Lotito AP, Sallum AM, Silva CA. Panniculitis in childhood and adolescence. *Pediatr Int*. 2006;48:48-53.
15. Ribeiro SL, Pereira HL, Silva NP, Souza AW, Sato EI. Anti- β 2-glycoprotein I antibodies are highly prevalent in a large number of Brazilian leprosy patients. *Acta Reumatol Port*. 2011;36:30-7.
16. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966;34:255-73.
17. Almeida PM, Wickerrhauser H. Critério de classe econômica da Associação Brasileira de Anunciantes (ABA) e Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado (ABIPEME) 1991. p. 1-29.

18. Tamashiro MS, Aikawa NE, Campos LM, Cristofani LM, Odone-Filho V, Silva CA. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:1665-9.
19. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390-2.
20. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome: aclinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum* 1985;28:138–45.
21. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis*. 1973;32:413-8.
22. Zapata AL, Moraes AJ, Leone C, Doria-Filho U, Silva CA. Pain and musculoskeletal pain syndromes in adolescents. *J Adolesc Health*. 2006;38:769-71.
23. Zapata AL, Moraes AJ, Leone C, Doria-Filho U, Silva CA. Pain and musculoskeletal pain syndromes related to computer and video game use in adolescents. *Eur J Pediatr*. 2006;165:408-14.
24. Jannini SN, Dória-Filho U, Damiani D, Silva CA. Musculoskeletal pain in obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:329-35.
25. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1202-9.
26. Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:25-9.
27. Cavalcante EG, Aikawa NE, Lozano RG, Lotito AP, Jesus AA, Silva CA. Chronic polyarthritis as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2011;20:960-4.
28. Aikawa NE, Jesus AA, Liphaut BL, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, Viana VS, et al. Organ-specific autoantibodies and autoimmune diseases in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:126-31.
29. Quaio CR, Carvalho JF, da Silva CA, Bueno C, Brasil AS, Pereira AC, et al. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(5):1077-82.
30. Van Brakel WH, Sihombing B, Djarir H, Beise K, Kusumawardhani L, Yulihane R, et al. Disability in people affected by leprosy: the role of impairment, activity, social participation, stigma and discrimination. *Glob Health Action*. 2012 (in press).