

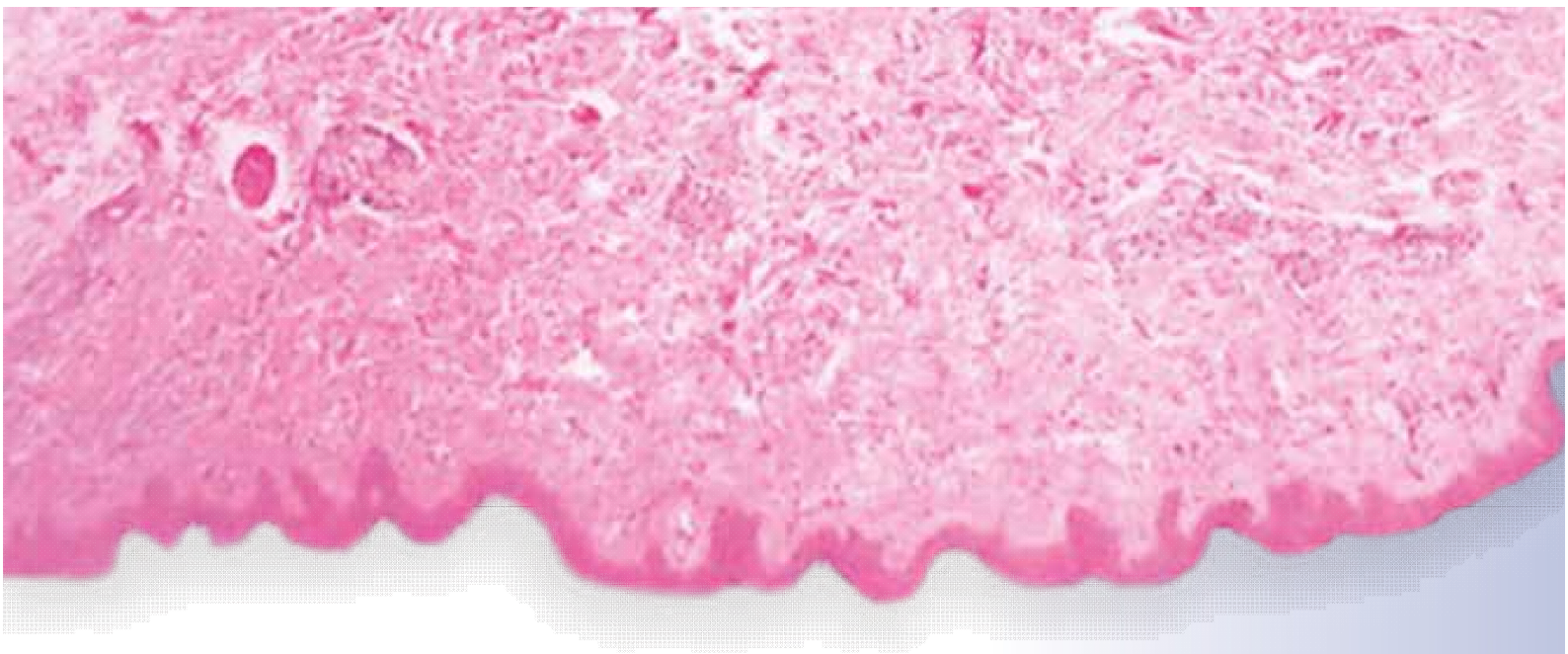
PATRÍCIA DEPS

HANSENÍASE

NA PRÁTICA CLÍNICA

eE
editora dos
Editores


CONTEÚDO
ORIGINAL



Paleopatologia da Hanseníase

Vitor M. J. Matos

Ana Luisa Santos

Patrícia D. Deps

A paleopatologia humana é a ciência que estuda o binômio saúde/doença nas populações do passado numa perspectiva evolutiva e biocultural.¹ Os esqueletos humanos, que constituem a fonte primária de informação paleopatológica, são estudados por especialistas de várias áreas – medicina, odontologia, antropologia, arqueologia, biologia, história, entre outras.

Dois nomes se destacaram nas pesquisas paleopatológicas no Brasil, Peter Lund (1801–1880), cientista de origem dinamarquesa, e o médico João Baptista de Lacerda (1846–1915) que trabalhava no Museu Real do Rio de Janeiro. Desde então muitos investigadores realizaram, e realizam, estudos em sítios arqueológicos, pré e pós-coloniais, com a paleopatologia a manter uma forte ligação com o campo biomédico.² Entretanto, não estudaram hanseníase.

O médico Albert S. Ashmead (1895) estudou esqueletos provenientes de vários sítios arqueológicos americanos e concluiu que não existiam evidências suficientes para afirmar a presença da hanseníase em populações pré-Colombianas.³

Na Europa, destacaram-se os trabalhos pioneiros de Vilhelm Møller-Christensen, médico, historiador de medicina e paleopatologista dinamarquês.

■ CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO PALEOPATOLÓGICO DA HANSENÍASE OU DIAGNÓSTICO RETROSPECTIVO DA HANSENÍASE

Møller-Christensen, identificou, pela primeira vez, um conjunto de alterações cranianas que denominou *facies leprosa*, assim como deformidades típicas em ossos de mãos e pés, bem conhecidas na hanseníase virchowiana, mas desconhecidas noutras doenças.^{4,5}

Os médicos Johs Andersen e Keith Manchester propuseram a designação alternativa de síndrome rinomaxilar em substituição a *facies leprosa*, e caracterizada pelas seguintes alterações:⁶

- Absorção do processo alveolar do maxilar, que se inicia no *prosthion* e se pode estender, bilateral e simetricamente, até aos caninos. Nas fases mais avançadas, devido à progressiva retração e constrição do alvéolo, o maxilar pode ficar em forma de meia-lua e levar à perda precoce da dentição anterior;
- Porosidade e absorção progressiva da espinha nasal anterior, inicialmente com rarefação cortical e eventual exposição trabecular;
- Absorção e remodelação bilateral e simétrica das margens laterais e inferiores da abertura piriforme, tendo ao toque um contorno suave ao invés da superfície aguçada habitual nesta área;
- Na superfície nasal do processo alveolar do maxilar podem existir, isolada ou simultaneamente, dois tipos de alterações: poros de pequeno diâmetro (*fine pitting*), sobretudo ao longo da linha média e, posteriormente, ocorre deposição de osso novo em placas, cuja superfície inicial apresenta um aspecto “agressivo” que pode remodelar tornando-se liso e “inativo” e impossível de detetar. O segundo tipo corresponde a “lesões erosivas”, circulares, únicas ou múltiplas, normalmente de diâmetro inferior a 0,5 cm;
- Nas estruturas intranasais podem observar-se os seguintes fenômenos: a) porosidade (*pitting*) de ambos os lados do septo nasal, sobretudo na parte inferior, podendo levar à perfuração e absorção total; b) porosidade grosseira

(*coarse pitting*) dos cornetos, sobretudo no inferior, com absorção progressiva e, em última instância, com o seu total desaparecimento; c) destruição das estruturas intranasais e “remodelação” das margens da abertura nasal dando a aparência de uma cavidade vazia (*empty cavity*);

- Na superfície oral do processo palatino do maxilar surgem pequenos poros erosivos e discretos (*small discrete erosive pits*), nem sempre fáceis de distinguir da porosidade normalmente presente no palato. Todavia, os poros patológicos (*pathological pits*) concentram-se na região média do palato junto à sutura palatina. A progressão da doença pode conduzir à coalescência destas lesões que, se concomitantes com as da superfície nasal, causam perfuração do palato duro; a formação de osso novo é rara nesta superfície.

Andersen e Manchester consideraram a presença simultânea (e não isoladamente) destas lesões (Figura 26.1) como “patognomônica da hanseníase virchowiana”.⁶ No entanto, este caráter patognomônico da síndrome rinomaxilar não é consensual já que várias doenças com relevância paleopatológica, como por exemplo, as treponematoses (ex. sífilis venérea), a tuberculose (ex. *lupus vulgaris*), a leishmaniose mucocutânea, os tumores malignos, entre outras, podem induzir lesões ósseas nesta região.^{7,8} Odontodisplasia leprogênica é uma alteração dentária rara na paleopatologia, ocorrendo sempre associada a outras evidências esqueléticas relacionadas com a hanseníase.⁹ A sua origem pode estar relacionada com a interrupção abrupta do crescimento das raízes dentárias dos incisivos superiores decorrente da atrofia da porção anterior do processo alveolar do maxilar em crianças afetadas com a hanseníase virchowiana.

Contrariamente às lesões rinomaxilares, as perturbações ósseas pós-cranianas, ou seja, fora do crânio, decorrentes da hanseníase foram pormenorizadamente descritas em contextos clínicos, através de exames radiográficos, mormente das mãos e pés (veja também o capítulo de alterações osteoarticulares na hanseníase e o capítulo de exames complementares da hanseníase).

As lesões esqueléticas pós-cranianas mais relevantes para o diagnóstico paleopatológico da hanseníase ocorrem nos ossos tubulares das mãos e dos pés (Figura 26.2) e manifestam-se através de fenômenos de acroosteólise e de remodelação destrutiva das diáfises, quer nas falanges, quer nos metacarpianos e metatarsianos, respetivamente.¹⁰⁻¹³ A deformação a que alguns destes ossos estão sujeitos, à medida que a doença progride, manifesta-se através de configurações típicas,

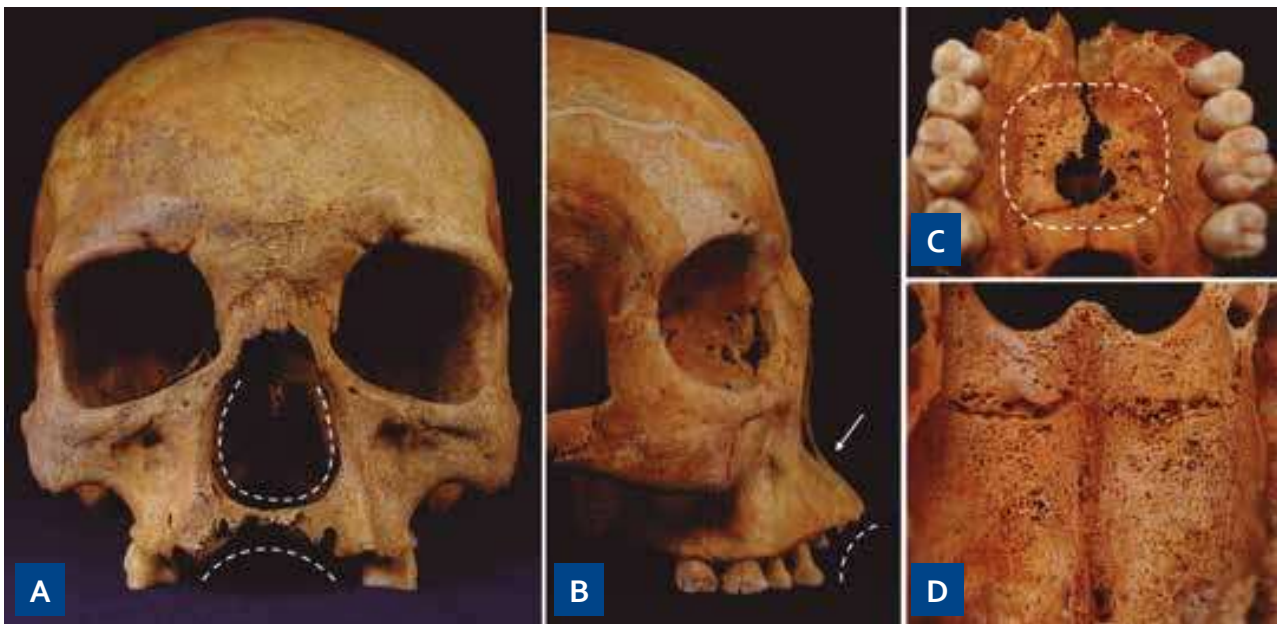


Figura 26.1. Tipologia das alterações rinomaxilares comumente associadas à hanseníase. **A.** Absorção e remodelação bilateral e simétrica das margens laterais e inferiores da abertura piriforme, destruição de estruturas ósseas intranasais e reabsorção alveolar. **A e B.** Absorção da espinha nasal anterior, absorção do *prosthion* e da restante região anterior do processo alveolar do maxilar. **C.** Porosidade e lesões osteolíticas no palato, com perfuração. **D.** Proliferação óssea e porosidade, confluyente nalgumas áreas, conferindo um aspeto crivado à superfície nasal do processo palatino. Fonte: Vitor M. J. Mattos.



Figura 26.2. Tipologia das alterações associadas à hanseníase nos ossos das mãos e dos pés: **A.** Lesões de caráter intensamente proliferativo e destrutivo em metatarsiano direitos (norma anterior/dorsal), com alteração da forma, compatíveis com infecção secundária; **B.** Anquilose entre as falanges proximal e média da mão esquerda, possivelmente decorrente de dedos em garra. **C.** Remodelação destrutiva, acroosteólise e proliferação óssea da diáfise do 1º, 2º e 3º metatarsianos esquerdos (da direita para a esquerda). Fotos: Vitor M. J. Matos.

facilmente identificáveis quer em radiografias quer em osso seco, denominadas pelos radiologistas em função do objeto representado na nova configuração adquirida pelo osso, como por exemplo: bico de lápis, forma de haltere, deformação em ponta de faca, dente de tubarão e boina basca.

A etiologia da remodelação destrutiva das diáfises dos ossos das mãos e dos pés é ambígua, no entanto, Andersen e co-autores sugerem que na sua gênese poderão estar as disfunções neurovasculares resultantes da neuropatia motora periférica provocada pela hanseníase.¹⁴ A lesão dos nervos periféricos conduz à anestesia – térmica, tátil e dolorosa – das regiões que se encontram no seu domínio, sendo este fenômeno especialmente relevante nas superfícies plantar e palmar.^{14,15} Por um lado, a insensibilidade térmica constitui um risco acrescido do doente vir a sofrer queimaduras nas regiões anestésicas, por outro, a ausência de sensibilidade dolorosa face, por exemplo, aos traumatismos resultantes das atividades diárias, determina o aparecimento de úlceras crônicas.¹⁵ Essas agressões repetem-se caso o doente não adote um comportamento preventivo. As úlceras instaladas em zonas onde a pele é mais seca – devido à ausência de sudação e de secreção sebácea – perpetuam-se e podem ser sede de infecções secundárias.¹⁵ O agravamento destas infecções, bem como a sua extensão para os tecidos em planos mais profundos, conduz ao envolvimento ósseo, sobretudo à sua destruição.^{14,15} Esta sequência de eventos pode ainda advir de outro fenômeno intimamente relacionado com o anterior mas resultante da destruição das fibras nervosas motoras o que provoca a atrofia e a paralisia dos músculos por elas controlados – fenômeno responsável, por exemplo, pela flexão forçada, e irreversível caso não seja travada, dos dedos (dedos em garra, detectáveis em contexto paleopatológico), principalmente das mãos.^{15,16} Nestas circunstâncias, o evento que conduz à formação de úlceras é, principalmente, o aparecimento de fissuras decorrentes da pele se encontrar atrófica.¹⁵ Em qualquer uma das circunstâncias o resultado final é a acroosteólise dos ossos das extremidades afetadas.

Outras lesões ósseas frequentemente observadas em doentes acometidos pela hanseníase, embora por si só mais inespecíficas quanto à etiologia, são, a osteomielite, as fusões interfalângicas, a desintegração do tarso, as fraturas secundárias, as lesões proliferativas na tíbia e fíbula, entre outras.^{7,17,18}

Com base em método de estudo misto, em esqueletos e documentos médicos antigos, Matos demonstrou que a hanseníase tuberculoide pode ser diagnosticada através de esqueleto¹⁸, contrariamente a ideia enraizada na literatura paleopatológica, e identificou, pela primeira vez, possíveis casos de hanseníase tuberculoide em esqueletos medievais (Figura 26.3).

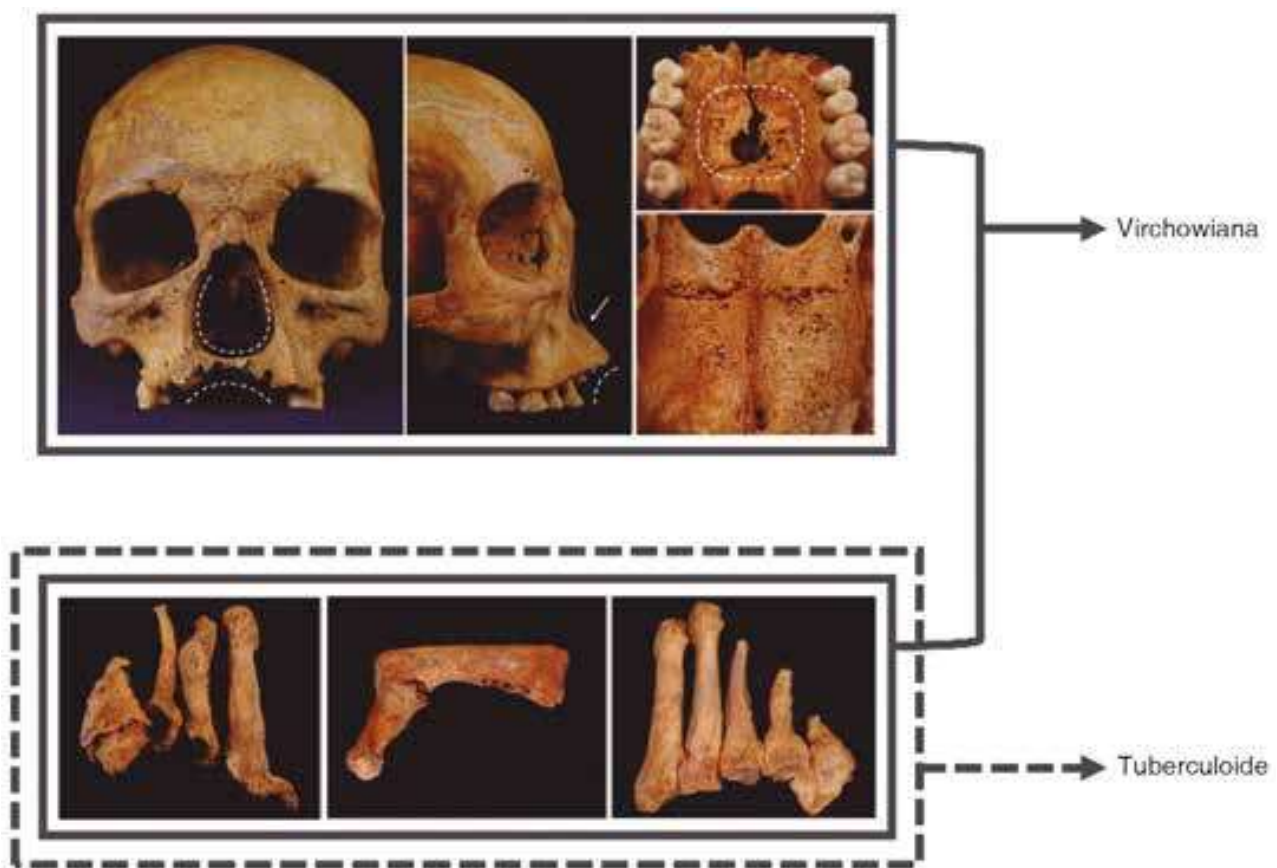


Figura 26.3. Proposta de critérios de diagnóstico paleopatológico da hanseníase virchowiana e tuberculoide. Para descrição de cada imagem consultar as legendas das Figuras 26.1 e 26.2. Fotos: Vitor M. J. Matos.

■ IDENTIFICAÇÃO DO *M. LEPRAE* EM ESQUELETOS ATRAVÉS DE TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR

A maioria dos agentes patogênicos não invadem a estrutura óssea e têm uma parede celular fraca. Em contrapartida, o *M. leprae* é conhecido por sua capacidade de invadir os macrófagos do hospedeiro, além de possuir um revestimento espesso e ceroso de ácidos micólicos. Foi sugerido que este componente tem um papel protetor, aumentando a sobrevivência do DNA micobacteriano em amostras arqueológicas.^{19,20}

Desde 1994 que o isolamento de *M. leprae* pela sequência de DNA (RLEP) de amostras arqueológicas vem sendo realizado através de PCR (*Polymerase Chain Reaction*, Reação em Cadeia da Polimerase).²¹ Recentemente, com a inclusão da análise de repetição de nucleotídeo variável tandem, VNTR (*Variable Nucleotide Tandem Repeat*, Número variável de repetições em tandem) e SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*, Polimorfismos de nucleotídeo único) foi possível avançar nos estudos

de biodiversidade genômica do *M. leprae*,^{22,23} auxiliando na compreensão da susceptibilidade à doença, a localização do locus real envolvido no desenvolvimento da doença, a transmissão de hanseníase em todo o mundo e a epidemiologia da hanseníase.

A reconstrução de paleogenomas completos, fruto dos avanços no sequenciamento (*Whole Genome Sequencing*), permitiu constatar a grande diversidade de estirpes de *M. leprae* existentes no período Medieval Europeu e trouxe novas estimativas relativas à idade do ancestral comum mais recente do *M. leprae* (4515 BP).²⁴

A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC - High Performance Liquid Chromatography) também tem sido aplicada na identificação de ácidos micólicos da parede da bactéria *M. leprae* em esqueletos humanos.²⁵

■ DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA E CRONOLÓGICA DOS CASOS PALEOPATOLÓGICOS

No continente asiático a doença foi identificada num esqueleto datado de há cerca de 2000 a.C na Índia,²⁶ no Usbequistão (1º milénio a.C.),²⁷ Armênia (II-I a.C.),²⁸ China (206 a.C.-200 d.C.),²⁹ e Tailândia (300 a.C.-500 d.C.).³⁰

Na África, o Egito detém o maior número de casos,³¹ e na África do Sul foi identificado um indivíduo com lesões compatíveis com hanseníase datado do século XX.³²

Na Europa, o caso mais antigo do mundo foi identificado na Hungria (3780-3650 a.C),³³ e o segundo mais antigo na Itália (IV-III a.C.).³⁴ No entanto, só após o século IV d.C. surgem casos pontuais em vários países (p. ex. Reino Unido, França e Itália), sendo que o grande número de esqueletos com lesões atribuíveis à hanseníase foi exumado de cemitérios associados aos hospitais colônias medievais no Reino Unido (St. James e St. Mary Magdalene situado em Chichester)³⁵ e na Dinamarca (St. Jørgen's de Naestved)³⁶ e de Odense.³⁷

Existem casos identificados no Oriente Médio, no deserto da Judeia,³⁸ na Oceânia,³⁹ no Japão,⁴⁰ e na Ilha da Páscoa (Rapa Nui).⁴¹

Nas Américas não há evidências de hanseníase anteriores ao século XV, ou seja, teria chegado com os europeus e os africanos. Os escassos possíveis casos provenientes do cemitério do lazareto de Santo Eustáquio nas Antilhas Holandesas datam dos séculos XIX-XX.⁴²

Fruto das pesquisas paleopatológicas sabe-se que a hanseníase estaria presente na Europa e na Ásia há mais de quatro mil anos, no Egito há cerca de dois mil anos, enquanto nas Américas e na Oceânia teria chegado com o contacto com os europeus.

A identificação da doença por observação do esqueleto implica a preservação dos ossos da face, mãos e pés, regiões anatômicas muito frágeis. A aplicação das novas técnicas biomoleculares está a aportar novos dados e a clarificar a paleoepidemiologia da hanseníase.

Referências bibliográficas

1. Jurmain, R., Kilgore, L., Trevathan, W., Ciochon, R. L. & Bartelink, E. *Introduction to Physical Anthropology*. (Cengage Learning, 2017).
2. Souza, S. M. F. M. & Guichon, R. A. Paleopathology in Argentina and Brazil. in *The Global History of Paleopathology: Pioneers and Prospects* (eds. Buikstra, J., Buikstra, J. E. & Roberts, C.) (OUP USA, 2012).
3. Ashmead, A. S. *Pre-Columbian leprosy*. (American Medical Association, 1895).
4. Møller-Christensen, V. Location and excavation of the first Danish leper graveyard from the Middle Ages; St. Jørgen's Farm, Naestved. *Bull. Hist. Med.* 27, 112–123 (1953).
5. Møller-Christensen, V. Changes in the maxillary bone in leprosy. in *Memória del VI Congreso Internacional de Leprologia 743–746* (Gobierno de España y Asociación Internacional de la Lepra, 1953).
6. Andersen, J. G. & Manchester, K. The rhinomaxillary syndrome in leprosy: A clinical, radiological and palaeopathological study. *Int. J. Osteoarchaeol.* 2, 121–129 (1992).
7. Ortner, D. J. *Identification of Pathological Conditions in Human Skeletal Remains*. (Academic Press, 2003).
8. Roberts, C. A. & Buikstra, J. E. Bacterial infections. in *Ortner's Identification of Pathological Conditions in Human Skeletal Remains* (ed. Buikstra, J. E.) (Academic Press, 2003).
9. Matos, V. M. J. & Santos, A. L. Leprogenic odontodysplasia: new evidence from the St. Jørgen's medieval leprosarium cemetery (Odense, Denmark). *Anthropol. Sci.* 121, 43–47 (2013).
10. Møller-Christensen, V. *Bone Changes in Leprosy*. (Munksgaard, 1961).
11. Møller-Christensen, V. Evidence of leprosy in earlier peoples. in *Diseases in Antiquity: A Survey of the Diseases, Injuries, and Surgery of Early Populations* (eds. Brothwell, D. R. & Sandison, A. T.) (C.C. Thomas, 1967).
12. Andersen, J. G. Studies in the mediaeval diagnosis of leprosy in Denmark; an osteoarchaeological, historical, and clinical study,. (Costers Bogtrykkeri, 1969).
13. Rothschild, B. M. & Rothschild, C. Skeletal manifestations of leprosy: analysis of 137 patients from different clinical settings in the pre- and post-modern treatment eras. *J. Clin. Rheumatol. Pract. Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis.* 7, 228–237 (2001).
14. Andersen, J. G., Manchester, K. & Ali, R. S. Diaphyseal remodelling in leprosy: A radiological and palaeopathological study. *Int. J. Osteoarchaeol.* 2, 211–219 (1992).
15. Yawalkar, S. J. & Novartis Foundation for Sustainable Development. *Leprosy for medical practitioners and paramedical workers*. (Novartis Foundation for Sustainable Development, 2009).
16. Riordan, D. C. The hand in leprosy. A seven-year clinical study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 42-A, 661–682 (1960).

17. Weston, D. A. Investigating the specificity of periosteal reactions in pathology museum specimens. *Am. J. Phys. Anthropol.* 137, 48–59 (2008).
18. Matos, de V. M. J. O diagnóstico retrospectivo da lepra: complementaridade clínica e paleopatológica no arquivo médico do Hospital-Colónia Rovisco Pais (século XX, Tocha, Portugal) e na coleção de esqueletos da leprosaria medieval de St. Jorgen's (Odense, Dinamarca). (2010).
19. Donoghue, H. D. *et al.* Tuberculosis: from prehistory to Robert Koch, as revealed by ancient DNA. *Lancet Infect. Dis.* 4, 584–592 (2004).
20. Zink, A. R., Reischl, U., Wolf, H. & Nerlich, A. G. Molecular analysis of ancient microbial infections. *FEMS Microbiol. Lett.* 213, 141–147 (2002).
21. Spigelman, M. & Lemma, E. The use of the polymerase chain reaction (PCR) to detect *Mycobacterium tuberculosis* in ancient skeletons. *Int. J. Osteoarchaeol.* 3, 137–143 (1993).
22. Taylor, G., Watson, C. L., Bouwman, A. S., Lockwood, D. N. J. & Mays, S. Variable nucleotide tandem repeat (VNTR) typing of two palaeopathological cases of lepromatous leprosy from Mediaeval England. in (2006).
23. Monot, M. *et al.* On the origin of leprosy. *Science* 308, 1040–1042 (2005).
24. Schuenemann, V. J. *et al.* Ancient genomes reveal a high diversity of *Mycobacterium leprae* in medieval Europe. *PLoS Pathog.* 14, e1006997 (2018).
25. Donoghue, H. *et al.* Positive Diagnosis of Ancient Leprosy and Tuberculosis Using Ancient DNA and Lipid Biomarkers. *Diversity* 9, 46 (2017).
26. Robbins, G. *et al.* Ancient skeletal evidence for leprosy in India (2000 B.C.). *PloS One* 4, e5669 (2009).
27. Blau, S. & Yagodin, V. Osteoarchaeological evidence for leprosy from western Central Asia. *Am. J. Phys. Anthropol.* 126, 150–158 (2005).
28. Khudaverdyan, A. Pattern of disease in 2nd–1st Millenium BC Necropolis from Lchasen, Armenia. *Anthropol.* 1962- 48, 239–254 (2010).
29. Zhenbiao, Z. The skeletal evidence of human leprosy and syphilis in ancient China. *Acta Anthropol. Sin.* 13, 294–299 (1994).
30. Tayles, N. & Buckley, H. R. Leprosy and tuberculosis in Iron Age Southeast Asia? *Am. J. Phys. Anthropol.* 125, 239–256 (2004).
31. Dzierzykray-Rogalski, T. Paleopathology of the Ptolemaic inhabitants of Dakhleh Oasis (Egypt). *Spec. Issue Paleopathol.* 9, 71–74 (1980).
32. L'Abbé, E. N. & Steyn, M. Health status of the Venda, a post-antibiotic community in rural South Africa. *Int. J. Osteoarchaeol.* 17, 492–503 (2007).
33. Köhler, K. *et al.* Possible cases of leprosy from the Late Copper Age (3780–3650 cal BC) in Hungary. *PLOS ONE* 12, e0185966 (2017).
34. Mariotti, V., Dutour, O., Belcastro, M. G., Facchini, F. & Brasili, P. Probable early presence of leprosy in Europe in a Celtic skeleton of the 4th–3rd century BC (Casalecchio di Reno, Bologna, Italy). *Int. J. Osteoarchaeol.* 15, 311–325 (2005).
35. Magilton, J., Lee, F. & Boylston, A. 'Lepers outside the gate': excavations at the cemetery of the hospital of St. James and St. Mary Magdalene, Chichester, 1986–87 and 1993. (2008).
36. Møller-Christensen, V. *Leprosy changes of the skull.* (Odense Universitetsforlaget, 1978).
37. Arentoft, E. & Odense Bys Museer. *De spedalskes hospital: udgravninger af Sankt Jørgensgården i Odense.* (Odense Bys Museer : I kommission hos Odense Universitetsforlag, 1999).

38. Zias, J. Leprosy and tuberculosis in the Byzantine monasteries of the Judean Desert. in *Human paleopathology: Current syntheses and future options*. (eds. Ortner, D. J. & Aufderheide, A. C.) (Smithsonian Institution Press, 1991).
39. Trembly, D. L. On the antiquity of leprosy in western Micronesia. *Int. J. Osteoarchaeol.* 5, 377–384 (1995).
40. Suzuki, K. *et al.* Detection of *Mycobacterium leprae* DNA from Archaeological Skeletal Remains in Japan Using Whole Genome Amplification and Polymerase Chain Reaction. *PLoS ONE* 5, e12422 (2010).
41. Fischer, S. R. *Island at the end of the world: the turbulent history of Easter Island*. (Reaktion, 2005).
42. Gilmore, J. K. Leprosy at the Lazaretto on St Eustatius, Netherlands Antilles. *Int. J. Osteoarchaeol.* 18, 72–84 (2008).