



EDITORIAL

Rheumatic and other musculoskeletal manifestations and autoantibodies in childhood and adolescent leprosy: significance and relevance ☆,☆☆



Manifestações reumáticas e outras manifestações musculoesqueléticas e autoanticorpos em crianças e adolescentes com hanseníase: significado e relevância

Arvind Chopra

Center for Rheumatic Diseases, Pune, Índia

A hanseníase é uma doença transmissível importante. Apesar de programas intensivos de controle e erradicação e da economia em avançado desenvolvimento, países como a Índia e o Brasil continuam a ser grandes reservatórios para a disseminação da doença.

A hanseníase em crianças representa cerca de 10% de todos os casos em regiões endêmicas. Em 2010, o coeficiente de detecção da hanseníase no Brasil foi 18,3/100.000 na população geral e 1,3/100.000 em crianças (< 15 anos de idade).¹ A proporção de crianças (< 15 anos de idade) foi de 12,9% dentre todos os casos de hanseníase em um recente estudo prospectivo feito na Índia.² Dentre as crianças com hanseníase, 53% tinham 10 anos de idade ou menos, segundo

um estudo feito na Colômbia.³ Apesar de rara e normalmente passar despercebida, esta doença tem sido relatada em neonatos.⁴ Para entender o envolvimento musculoesquelético (MSK), vale avaliar hanseníase em crianças e adolescentes (tabela 1).^{2,5-8} As estatísticas de prevalência são confundidas com pequenos tamanhos de amostras, local de estudo e metodologia.

Vários aspectos do início da doença na infância e na adolescência precisam ser reconhecidos, e estes podem ser únicos. A hanseníase em crianças é uma reflexão crítica da extensão da transmissão (bactéria) na comunidade. As crianças são tidas como o grupo mais vulnerável à infecção por *Mycobacterium lepra*. O período de incubação da hanseníase geralmente é longo (varia de 2-7 anos), e, para contrair a doença, as crianças precisam estar em contato intenso com um caso contagioso (normalmente na família). Vários adolescentes e adultos jovens provavelmente contraíram a doença quando criança. O espectro da hanseníase como um todo também pode ser visto em crianças, apesar de as proporções de tipos poderem variar. As formas tuberculoide, dimorfa e indeterminada predominam. O envolvimento articular musculoesquelético (MSK) significativo é visto predominantemente na forma virchowiana,

DOIs se referem aos artigos:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmedp.2014.05.005>,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.06.003>

☆ Como citar este artigo: Chopra A. Rheumatic and other musculoskeletal manifestations and autoantibodies in childhood and adolescent leprosy: significance and relevance. J Pediatr (Rio J). 2014;90:431–6.

☆☆ Ver artigo de Neder et al. nas páginas 457–63.

E-mail: arvindchopra60@hotmail.com

Tabela 1 Estudos epidemiológicos selecionados sobre hanseníase, com referência especial ao início da doença na infância

Estudo	Tipo	Local do estudo	População de teste	Tamanho da amostra de crianças	Idade (anos)	Distribuição geral dos tipos de hanseníase em crianças (por cento)	Observação/alguma descrição do início da hanseníase na infância
Imbiriba ⁵ 1998-2005 (Brasil)	AT	PNEH, urbano		474	<15	Mais comum: tuberculóide; seguida da dimorfa (PB = 71%)	10,4% de casos infantis de todos os casos de hanseníase; 2,9% de invalidez;
Vara ⁶ 1999-2002 (Índia)	EP	Faculdade de Medicina – Pele e Hanseníase –Ambulatório	800 novos pacientes com hanseníase	67	4-14	DT = 36; HD = 25; DV = 19; TP = 9; VP = 6; HNP = 5 [LUP = 18%; MB > 50%] RH não descrita	15% de contato na família; 70% de nervo de grosso calibre; 10,4% com deformidade de grau II; 6% deformidade ulnar; 3% com paralisia facial; 1,5% com pé caído; 46% de BAAR+ na baciloscopia
Moreira ⁷ 2001-2009 (Brasil)	ER, AT (base de dados)	Salvador, bd SINAN, comunidade urbana	3226	290	<15	66% paucibacilar (tipos individuais não descritos em crianças)	3 milhões de pessoas da população urbana examinadas e 3229 casos de hanseníase identificados [tuberculóide = 32; indeterminada = 17; virchowiana = 18; dimorfa = 29; inclassificável = 4]; 18% das crianças com deficiência
Chaitra ² 2005-2013 (Índia)	ER, RC	Faculdade de Medicina – Pele e Hanseníase –Ambulatório	280 novos casos de hanseníase	36	0-14 (75% entre 11-14 anos)	TP = 50; DT = 38; Indet. = 6; DV = 3; Histoide = 3; VP = 0; [LUP = 61%; PB = 75%] 3% de RH Tipo 1 e ENH cada	47% de nervo de grosso calibre; 5 casos com deficiência mínima (1 pé caído); 8% de BAAR+ na baciloscopia; 75% de histopatologia conclusiva;
Shetty ⁸ 2014 (Índia)	Pesquisa por Domicílio	Clínicas comunitárias do governo	0,8 milhões	69	<15	DT = 59; Indet. = 23; DV = 9; HD = 2; NC = 7 [PB = 73.5; LUP = 49%]	Estudo da população; Prevalência Infantil (exame clínico): urbana = 1,5; rural = 10,5 (a cada 10.000) (clínico + baciloscopia + histopatológico)

Os estudos são de natureza geral e incluem, em sua maioria, população mista de adultos e crianças (exceto o estudo de Imbiriba et al.), e não são direcionados ao envolvimento musculoesquelético/articular.

PNEH, plano nacional de eliminação da hanseníase; EP, estudo prospectivo; ER, estudo retrospectivo; AT, análise transversal; RC, registro de caso; SINAN, Sistema de Informação de Agravos de Notificação; bd, banco de dados; TP, tuberculóide polar; DT, dimorfa tuberculóide; HD, dimorfa/borderline; DV, dimorfa virchowiana; VP, virchowiana polar; HNP, hanseníase neurítica pura; Indet., indeterminado; NC, não classificável; LUP, lesão única da pele; MB, multibacilar; PB, paucibacilar; RH, reação hansênica; ENH, eritema nodoso hansênico; BAAR, bacilo álcool-ácido resistente.

além de reações hansênicas, que são, de certa forma, menos vistas na pediatria.^{9,10} As lesões de pele hipoestéticas individuais, formas paucibacilares e baixa positividade da baciloscopia (bacilo álcool-ácido resistente-baar) parecem ser marca registrada de casos na infância.

O envolvimento MSK é frequente e variável (tabela 2).⁹⁻¹⁴ A extensão é, em grande parte, influenciada pelos fatores geográficos e endêmicos e pelos locais do estudo, e esta variou consideravelmente.^{9,10,13} Surge depois das manifestações cutâneas e neurológicas em estados com e sem reações. A maioria dos estudos MSK na hanseníase foi feita no Brasil e na Índia (tabela 2). Em geral, os dados MSK são escassos e lamentavelmente ignorados em crianças (tabela 2). A antiguidade da hanseníase na infância foi recentemente estabelecida pela descoberta de dois casos da doença na infância, com envolvimento ósseo, em antigos restos de esqueletos.¹⁵

As comparações detalhadas de casuística constantes na tabela 2 não estão adequadas devido aos diferentes métodos usados e a várias outras questões problemáticas. O padrão geral das doenças MSK pode não diferir muito em crianças e adolescentes. Vários estudos^{9,10,12} confirmaram a natureza não erosiva da hanseníase relacionada à artrite inflamatória.

A hanseníase é tratada predominantemente por dermatologistas. É provável que somente uma proporção com afetação MSK significativa seja vista por reumatologistas (tabela 2). A hanseníase com artrite significativa na infância parece não ser frequente. O autor (AC) visitou a fonte da base de dados de um relatório casuístico (tabela 2).¹⁰ Um caso relatado foi o de um indivíduo de 19 anos de idade do sexo masculino (histórico anterior de psoríase de pele aos 10 anos de idade), que foi examinado devido a um início febril agudo de artrite reumatoide (RA), assim como poli-artrite (soronegativo para fator reumatoide, FR), lesões de pele atípicas e alguns nódulos suspeitos, tendo sido finalmente diagnosticado com eritema nodoso hansênico (ENH). Um média de 1.700 pacientes reumáticos em encaminhamento (crianças e adolescentes) foram avaliados durante o período de estudo (1998-2013). Uma proporção significativa de hanseníase relacionada à artrite inflamatória examinada por reumatologistas em um estudo⁹ baseado na hanseníase clínica foi relatada como intimamente semelhante à AR ou à espondilartrite (SSA).

É contrário a esse ponto de vista que o estudo¹⁴ recente realizado por Neder et al. detenha o mérito. Apesar de um tamanho de amostra relativamente pequeno, o estudo foi bem projetado. Foram envolvidos dermatologistas e reumatologistas pediátricos. O estudo forneceu algumas ideias importantes. Diferentemente de outros estudos (tabela 2), este esteve verdadeiramente focado no MSK e na artrite em crianças e adolescentes que sofrem de hanseníase. A prevalência da disfunção MSK articular (com duração média de 12 meses) foi de 14%. Cinco pacientes, predominantemente com hanseníase dimorfa, apresentaram uma poli-artrite assimétrica crônica (nas mãos). Apesar da forte dor articular, nenhuma das crianças foi diagnosticada com síndromes de dor MSK (como a fibromialgia). Uma destruição funcional expressiva foi registrada. As reações hansênicas (apenas do Tipo 1) e uma neuropatia significativa (normalmente silenciosa) foram ($p < 0,05$) observadas no grupo MSK. Embora as formas paucibacilares tenham sido predominantes, os pacientes MSK foram, em sua maioria, diagnosticados com

hanseníase multibacilar. A prevalência de FR e anticorpos antinucleares (ANA) foi baixa (tabela 2), exceto o anti-corpo anticardiolipina imunoglobulina M (IgM) (casos = 8, controle = 6), e vários outros autoanticorpos (AAb) estiveram ausentes ou foram insignificantes (< 2%).

Em um sentido mais amplo, com base na experiência pessoal e em análise da literatura, o envolvimento articular MSK na hanseníase pode ser classificado nas seguintes categorias: (i) artrite inflamatória, normalmente aguda e comumente vista em reações hansênicas e que pode mimetizar a AR (artrite idiopática juvenil em caso de crianças) ou a SSA; (ii) inchaço inflamatório das mãos e/ou dos pés (semelhante à síndrome de "Sinovite Simétrica Soronegativa Remitente com Edema Puntiforme"); (iii) artrite neuropática ou articulações de Charcot e geralmente vista como artrite crônica; (iv) artrite séptica; (v) artralguas e mialgias não específicas; (vi) tendência ao reumatismo de partes moles, incluindo tenossinovite e entesite; (vii) envolvimento inflamatório sistêmico semelhante à doença vascular do colágeno – incluindo vasculite, miosite, púrpura trombocitopênica trombótica, fenômeno de Lúcio, crioglobulinemia, vasculite/gangrena digital; (viii) formas crônicas coexistentes de artrite, que incluem AR, SSA, osteoartrite e outras disfunções reumatológicas, que normalmente são difíceis de diferenciar totalmente da artrite relacionada à hanseníase.

Com o passar do tempo, os pacientes podem apresentar uma sobreposição de categorias ou expressar diferentes disfunções MSK. Diversos estudos^{10,12,16} de clínicas reumatológicas mostraram, inequivocamente, que uma proporção significativa de pacientes com hanseníase pode apresentar, pela primeira vez, artrite inflamatória aguda, normalmente um componente da reação hansênica e erroneamente tratada por períodos prolongados com drogas antirreumáticas (com consequências possivelmente desastrosas). O envolvimento articular normalmente é ignorado em crianças e adolescentes com hanseníase, e o diagnóstico diferenciado de poli-artrite crônica inclui artrite idiopática juvenil, leucemia aguda e lúpus eritematoso sistêmico infantil.¹⁴ Para resumir, a hanseníase é uma grande imitadora do sistema articular MSK e pode apresentar manifestações multiformes que exigem um alto índice de suspeita clínica para fazer um diagnóstico correto e oportuno.^{10,12}

É bem sabido que pacientes de hanseníase podem estar cheios de anticorpos. De um ponto de vista reumatológico, é importante reconhecer os AAb falsos positivos, que incluem FR, ANA, anticorpos contra peptídeos cíclicos citrulinados (a-CCP), anticorpos contra antígenos citoplasmáticos de neutrófilos (ANCA) e anticorpos antifosfolípidos (AAF)/anticorpos anticardiolipina (ACL). A frequência de FR soropositivo (tabela 2) variou consideravelmente, e isso se deve a métodos de ensaio, seleção de pacientes e outras razões. Em um estudo controlado sobre hanseníase,¹⁷ 35% e 55,8% dos pacientes eram soropositivos para FR e ANA, respectivamente; 15,8% eram soropositivos para ambos os AAb. Não houve correlação entre FR/ANA e artrite (prevalência de 68%) no segundo estudo.¹⁷ Foi relatado¹¹ que a frequência de FR soropositivo varia consideravelmente em tipos diferentes de hanseníase (virchowiana > dimorfa > tuberculoide > indeterminada).

Ribeiro et al.¹³ (tabela 2) demonstraram uma menor prevalência de a-CCP (2,6%) e IgM FR (1,3%). Um estudo mexicano sobre hanseníase em adultos¹⁸ relatou uma quantidade

Tabela 2 Estudos selecionados de hanseníase em crianças e adolescentes com referência ao envolvimento articular musculoesquelético (MSK)

Estudo	Tipo	Local do estudo	Tamanho da amostra	Prev. MSK (%)	Idade em anos	Distribuição dos tipos de hanseníase em MSK (%)	FR	ANA	Perfil MSK (por cento)	Observação
Vengadakrishnan ¹¹ 2003 (Índia)	EP, AT	Hospital de hanseníase –ambulatorio (ensino)	70	61,4	9 casos < 20	HD = 39; Indet. = 17; tuberculoide = 23; virchowiana = 21	34,9% (21% MSK)	NR	PA (parecida com AR) = 44; OLA = 10; RPM = 17; Artralgias = 8; En = 3	82% de nervos de grosso calibre; indet. mais comum na idade < 20 anos (inexistência de virchowiana); 47% de RH (inexistência de ENH) com artrite em 55%
Ribeiro ¹³ 2004-2006 (Brasil)	EP, AT, acompanhamento	Clínica comunitária de hanseníase	158	48%	média de 39,88 ± 15,77	VP = 38; DT = 21; DV = 20; HD = 16; TP = 3; Indet. = 3	3%	-	Artralgia = 20; PA = 80	82 pacientes de controle com hanseníase sem MSK; 69 pacientes de controle com AR; 89 controles saudáveis
Pereira ⁹ 2004 (Brasil)	EP, AT, acompanhamento	Clínica comunitária de hanseníase	1257	(i) 9,1 ^c (ii) 6,3 ^c	média de 40 ± 16	VP = 34; DV = 23; DT = 20; HD = 17; Indet. = 3,8; TP = 2,5	4,5%	-	PA = 57; OLA = 36; MA = 7	*70% de homens; nenhum dos que tinham artrite tiveram as formas tuberculoide ou indet.; 91% apresentaram RH (em grande parte, ENH)
Salvi ¹⁰ 1998-2012 (Índia)	ER, AT, acompanhamento de	Clínica comunitária de encaminhamento de artrite	33 ^a	ND	mediana de 49 (19-72)	virchowiana = 67; tuberculoide = 27; polineurítica = 6	27% ^d	38% ^d	RA = 21; ANE = 12; vasculite = 3; AI-I = 64	67% com neuropatia clínica; 38% dos casos apresentaram pela primeira vez (AI e, geralmente, ENH); 5 casos de deformidade ulnar; taxa de casos = 0,08/100 casos de reum.
Prasad ¹² 2001-2010 (Índia)	ER, AT	Hospital de Reumatismo – ambulatorio (ensino)	44 ^b	ND	média de 40 (16-71)	ENH = 64%; HNP = 18; VP = 9; Charcot = 2; Lúcio = 2; Outros = 5	4,5%	2%	PA = 32; parecido com SpA = 16; SMPI = 25; Charcot = 2; TS = 20; PI = 20; Artralgias = 16	70% de nervos de grosso calibre; PA era parecida com AR; 5% de deformidade ulnar; 50% de hanseníase com AI aguda
Neder ¹⁴ 2010-2012 (Brasil)	EP, AT, acompanhamento	Hospital de pele – ambulatorio (universidade)	50	7	mediana de 12 (3-18)	94% de lesões da pele; MB = 48; PB = 52 (86% MSK era MB; 58% não MSK era PB);	4%	2%	MSK = 14 (artrite = 8; artralgias = 2; mialgia = 6);	47 controles saudáveis; RH Tipo 1 = 10% (sem ENH); 22% de neurite

Prev., prevalência; FR, fator reumatoide; ANA, anticorpo antinuclear; EP, estudo prospectivo; AT, análise transversal; ER, estudo retrospectivo; TP, tuberculoide polar; DT, dimorfa tuberculoide; HD, dimorfa/borderline; DV, dimorfa virchowiana; VP, virchowiana polar; HNP, hanseníase neurítica pura; Indet., indeterminado; MB, multibacilar; PB, paucibacilar; RH, reação hansênica; ENH, eritema nodoso hansênico; AI, artrite inflamatória; I, indiferenciada; SpA, parecido com espondilartrite, membro inferior dominante; TS, tenossinovite; SMPI, síndrome das mãos e pés inchados; OLA, oligoarticular; PI, pés inchados; En, entesite; RPM, reumatismo das partes moles; Reum., reumatologia; AR, artrite reumatoide; PA, poliartrite; ND, não disponível; MA, monoartrite; NR, não realizado; ANE, artralgias não especificadas.

^a 41.000 registros de caso de reumatologia examinados para identificar casos de hanseníase;.

^b número de registros de pacientes examinados desconhecido;.

^c 115 (9,1%) pacientes com hanseníase e artrite, e 79 (6,3%) pacientes com artrite relacionada à hanseníase após a exclusão de doenças reumáticas coexistentes, como artrite reumatoide;.

^d em pacientes com AI.

significativa de a-CCP em 5,9% dos pacientes e FR em 16,8% deles; os pacientes com Hanseníase virchowiana polar (VP) apresentaram níveis de a-CCP e FR maiores que aqueles com Hanseníase tuberculoide polar (TP). A baixa soropositividade de a-CCP pode ser útil para diferenciar a AR de Hanseníases relacionadas à artrite inflamatória.

Um ANCA, um indicador de vasculite, foi relatado na Hanseníase,¹⁹ e o p-ANCA (31% na virchowiana, 16% na dimorfa, 0% na tuberculoide) teve uma frequência maior que o c-ANCA (5% apenas na virchowiana). Um estudo indiano²⁰ (crianças incluídas no grupo da dimorfa tuberculoide [DT]) demonstrou um amplo espectro de AAb, incluindo ANA, DNA de cadeia dupla (dsDNA) e ANCA em diferentes tipos de Hanseníase. A alta prevalência de anticorpos ANCA (62,5% c-ANCA) nesse estudo foi de fato intrigante.

Uma associação de anticorpos AAF com a Hanseníase é bem documentada. Vários pacientes apresentaram fenótipos típicos de trombose arterial e raramente a síndrome do anticorpo antifosfolípido era confundida com o fenômeno de Lúcio e vice-versa.²¹

Um estudo de associação genômica ampla da China com muitas amostras demonstrou uma associação inequívoca do locus *NOD2*, *HLA-DRB1*, *LRRK2*, *TNFSF15* (molécula parecida com o fator de necrose tumoral [TNF]), *PARK2* com a Hanseníase.²² A patogênese de envolvimento articular na Hanseníase ainda não está completamente clara. É evidente que uma inflamação imunomediada intensa motivada por uma única configuração genética e pelo meio interno de citocina em um hospedeiro suscetível está no cerne de síndromes reumatóides inflamatórias e surtos reacionais em Hanseníase. Diversas citocinas inflamatórias desempenham um papel fundamental: citocinas Th1 na reação Tipo I e citocinas Th2 e fator de necrose tumoral alfa no ENH. A infiltração direta da membrana sinovial e a neuropatia sensorial periférica levam à artrite mutilante (das articulações de Charcot ou neuropáticas). Alguns mecanismos moleculares de inflamação imunológica parecem ser comuns às disfunções infecciosas ou autoimunes. A concentração sérica das proteínas mieloide-relacionada pró-inflamatórias (MRPs) 8 e 14 foram relatadas recentemente como elevadas nos pacientes com artrite idiopática juvenil (> 40 vezes no tipo inicial sistêmico) e infecções (quase sete vezes nas reações Hansênicas Tipo II), em comparação aos controles saudáveis.²³

O diagnóstico precoce é essencial. A histopatologia da pele é diagnosticada, sendo, porém, de alguma forma, negligenciada na prática clínica. Recentemente, um novo teste sorológico para a detecção de anticorpos do fosfolípido-1 específico do *M. leprae* foi validado, não tendo sido ainda usado na prática rotineira.²⁴ Outras novas ferramentas validadas em pacientes pediátricos com Hanseníase incluem a detecção de sequências de ácido nucleico específicas por meio de sondas genéticas e técnicas de amplificação (reação em cadeia da polimerase [PCR]), imunocitoquímica e hibridização *in situ* (que utiliza tecido epitelial).²⁵

Um estudo²⁶ retrospectivo recente de 99 registros de pacientes (incluindo várias crianças e adolescentes) com Hanseníase com ENH concluiu que, em pelo menos dois pacientes, o ENH foi a causa direta do óbito. Apesar de não terem sido descritos em detalhes, quase 70% dos casos pareceram ter sofrido de características extracutâneas significativas, que incluem febre, neurite, artralguas, artrite,

tenossinovite, osteíte, dactilite, orquite, linfadenopatia, epistaxe e proteinúria (> 70% apresentaram neurite; outras características foram registradas em < 15% dos casos). Embora a Hanseníase seja endêmica em algumas partes do mundo, ela continua sendo um problema global. Um importante fator contribuinte é o grande número de imigrantes que procuram abrigo em países desenvolvidos. O diagnóstico pode ser um desafio maior em países não endêmicos devido à baixa conscientização. Por fim, os primeiros sintomas da Hanseníase infantil devem soar alarmes apontando que há algo de errado com os programas de prevenção e erradicação da doença.

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

Referências

- Lana FC, Fabri Ada C, Lopes FN, Carvalho AP, Lanza FM. Deformities due to leprosy in children under fifteen years old as an indicator of quality of the leprosy control programme in Brazilian municipalities. *J Trop Med.* 2013;2013:812793.
- Chaitra P, Bhat RM. Postelimination status of childhood leprosy: report from a tertiary-care hospital in South India. *Biomed Res Int.* 2013;2013:328673.
- Cardona-Castro N. Leprosy in Colombia: post elimination stage? *Lepr Rev.* 2013;84:238–47.
- Moorthy KV, Desikan KV. Indeterminate leprosy in an infant. *Lepr Rev.* 2006;77:377–80.
- Imbiriba EB, Hurtado-Guerrero JC, Garnelo L, Levino A, Cunha M, da G, Pedrosa V. Epidemiological profile of leprosy in children under 15 in Manaus (Northern Brazil), 1998-2005. *Rev Saude Publica.* 2008;42:1021–6.
- Vara N. Profile of new cases of childhood leprosy in a hospital setting. *Indian J Lepr.* 2006;78:231–6.
- Moreira SC, Batos CJ, Tawil L. Epidemiological situation of leprosy in Salvador from 2001 to 2009. *An Bras Dermatol.* 2014;89:107–17.
- Shetty VP, Ghate SD, Wakade AV, Thakar UH, Thakur DV, D'souza E. Clinical, bacteriological, and histopathological characteristics of newly detected children with leprosy: a population based study in a defined rural and urban area of Maharashtra, Western India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:512–7.
- Pereira HL, Ribeiro SL, Pennini SN, Sato EI. Leprosy-related joint involvement. *Clin Rheumatol.* 2009;28:79–84.
- Salvi S, Chopra A. Leprosy in a rheumatology setting: a challenging mimic to expose. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1557–63.
- Vengadkrishnan K, Saraswat PK, Mathur PC. A study of rheumatological manifestations of leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70:76–8.
- Prasad S, Misra R, Aggarwal A, Lawrence A, Haroon N, Wakhlu A, et al. Leprosy revealed in a rheumatology clinic: a case series. *Int J Rheum Dis.* 2013;16:129–33.
- Ribeiro SL, Pereira HL, Silva NP, Neves RM, Sato EI. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in leprosy patients with articular involvement. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41:1005–10.
- Neder L, Rondon DA, Cury SS, Silva CA. Musculoskeletal manifestations and autoantibodies in children and adolescents with leprosy. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90:457–63.
- Rubini M, Erdal YS, Spigelman M, Zaiio P, Donoghue HD. Paleopathological and molecular study on two cases of ancient childhood leprosy from the Roman and Byzantine Empires. *Int J Osteoarchaeol.* 2012. DOI: 10.1002/oa.2242.

16. Salvi S, Chopra A. Lest we forget Hansen's disease (leprosy): an unusual presentation with an acute onset of inflammatory polyarthritis and the rheumatology experience. *Int J Rheum Dis.* 2009;12:64–9.
17. Dacas P, Picanso M, Mouchaileh G, Percegon L, Schultz MT, Silva MG, et al. Autoantibodies and rheumatic manifestations in patients with Hansen's disease. *An Bras Dermatol.* 2000;75:553–61.
18. Zavala-Cerna MG, Fafutis-Morris M, Guillen-Vargas C, Salazar-Páramo M, García-Cruz DE, Riebeling C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor sera titers in leprosy patients from Mexico. *Rheumatol Int.* 2012;32:3531–6.
19. Medina F, Camargo A, Moreno J, Zonana-Nacach A, Aceves-Avila J, Fraga A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in leprosy. *Br J Rheumatol.* 1998;37:270–3.
20. Pradhan V, Badakere SS, Shankar Kumar U. Increased incidence of cytoplasmic ANCA (cANCA) and other autoantibodies in leprosy patients from western India. *Lepr Rev.* 2004;75:50–6.
21. Forastiero RR, Martinuzzo ME, de Larrañaga GF. Circulating levels of tissue factor and proinflammatory cytokines in patients with primary antiphospholipid syndrome or leprosy related antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2005;14:129–36.
22. Zhang FR, Huang W, Chen SM, Sun LD, Liu H, Li Y, et al. Genomewide association study of leprosy. *N Engl J Med.* 2009;361:2609–18.
23. Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, Wittkowski H, Wulffraat N, Foell D, et al. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:883–91.
24. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet.* 2004;363:1209–19.
25. Kamal R, Natrajan M, Katoch K, Parvez M, Nag VK, Dayal R. Evaluation of the diagnostic value of immunocytochemistry and *in situ* hybridization in the pediatric leprosy. *Indian J Lepr.* 2013;85:109–14.
26. Walker SL, Lebas E, Doni SN, Lockwood DN, Lambert SM. The mortality associated with erythema nodosum leprosum in Ethiopia: a retrospective hospital-based study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2690.