

ALTERAÇÕES ULTRA-ESTRUTURAIS DO HEPATÓCITO NA FORMA AGUDA (TOXÊMICA) DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI*

Pedro Raso** Washington Luiz Tafuri** Luigi Bogliolo**
Enio Pietra Pedroso*** Jayme Neves **

Os aa. estudaram as alterações ultra-estruturais do hepatócito na forma aguda, toxêmica, da esquistossomose em sete pacientes, membros de uma mesma família, infectados em idênticas condições em um córrego existente no município de Sabará (MG) e não tratados especificamente para a esquistossomose. O estudo vem confirmar a nossa assertiva de que, na esquistossomose, não há um ataque direto e sistematizado aos hepatócitos e que as lesões destes são secundárias e decorrem, principalmente, das alterações do sistema vascular estromático. Nos sete casos estudados as alterações ultra-estruturais foram inespecíficas, pouco acentuadas e se caracterizaram sobretudo pelas modificações das organelas citoplasmáticas (dilatação das cisternas do retículo, apagamento das cristas mitocondriais, desacoplamento de ribossomas, acúmulo de glicogênio). Foi freqüente, também, a presença de lisossomos volumosos, inclusões e corpos residuais nos hepatócitos. Estes achados à microscopia eletrônica espelham o comportamento funcional do hepatócito na vigência da forma aguda, toxêmica, da esquistossomose e explicam o freqüente encontro de células claras à microscopia óptica.

INTRODUÇÃO

Esta nota tem a finalidade de confirmar anteriormente um fato sobre o qual insistimos há mais de vinte anos: que o *Schistosoma mansoni* é incapaz de lesar, diretamente, o hepatócito. Qualquer que seja a forma anatomo-clínica pela qual é responsável o *S. mansoni*, inclusive aquelas em que o acometimento do fígado se torna o eixo das manifestações anatômico-funcionais da doença, o hepatócito é poupado, nunca é atacado, sistematicamente, de modo direto. Assim, na evolução da esquistossomose durante longo tempo os sinais e sintomas decorrentes das localizações dos ovos e/ou dos vermes no fígado não derivam de lesões dos hepatócitos, mas estão ligados, principalmente, às alterações do sistema vascular-estromático. Isso é verdade tanto nas formas crônicas, como na aguda da doença.

Desde 1954, e em numerosos trabalhos sucessivos, um de nós mostrou que na forma hepatoesplênica todos os transtornos funcionais do fígado derivam de uma alteração peculiar da vascularização intrahepática, e que o hepatócito não é lesado primariamente. Ele é alterado muito mais tarde e em consequência, justamente, da alteração dessa circulação. Por isso, suas lesões são discretas, inespecíficas, principalmente de tipo anóxico. Paralelamente, nesses doentes faltam, durante longo tempo, os sinais clínicos-laboratoriais de insuficiência hepática. Eles se instituem tardiamente, e nunca alcançam a gravidade encontrada em hepatopatias caracterizadas pela agressão ao hepatócito, como a que ocorre, tipicamente, nas cirroses pós-hepatíticas e na alcoólica. Foi essa nítida diferença uma das muitas razões que, desde essa época, nos levou a separar a lesão hepática da forma hepatoesplênica da esquistosso-

* Trabalho realizado com o auxílio do CNPq. Trabalho do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal e de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

** Professores titulares

*** Assistente de ensino

mose (que denominamos de fibrose hepática esquistossomótica) do grande grupo das cirroses hepáticas, com as quais, até então, era confundida. E é útil recordar a este propósito que o próprio Symmers¹⁵ e depois dele Askana-zy¹ e outros estudiosos^{9, 10, 11, 12, 13, 14}, sempre falaram em cirrose esquistossomótica. Entretanto, outros^{7, 8} se aperceberam não tratar-se de uma cirrose e a denominaram de "fibrose cirróide"; porém não interpretaram a lesão.

Também nas demais formas crônicas da infecção esquistossomótica não há agressão primária, sistematizada, aos hepatócitos. Na forma cardiopulmonar pré-existe quase sempre (as exceções são poucas) fibrose hepática de tipo Symmers. Nas outras formas (intestinais, ectópicas, etc) o fígado participa constantemente da doença, no sentido de que granulomas provocados pelos ovos do *S. mansoni* se encontram em todos os doentes. No entanto, somente sofrem os hepatócitos ao redor dos granulomas, em virtude das compressões, alterações locais da circulação, presença de infiltrados inflamatórios, etc., provocados pelo próprio granuloma. A grande maioria dos hepatócitos permanece imune à ação do parasita.

Também na infecção aguda, inclusive em sua forma mais grave indicada genericamente como forma toxêmica, inexiste um ataque direto e sistematizado ao hepatócito. A patogênese desta forma não está esclarecida ainda, de modo definitivo, em todos os seus pormenores, mas o que se conhece até agora indica com segurança que o responsável por seu aparecimento é um mecanismo imunitário. Trata-se, com toda probabilidade, de afecção por imunocomplexos, do grupo da doença do soro (Grupo I da Classificação de Gell e Coombs; Grupo I da Classificação de Bogliolo, Lima Pereira e Chapadeiro).

Nos casos típicos, floridos, com perfil delineado completamente, as manifestações anátomo-clínicas da doença iniciam-se 15-20 dias após o banho infectante; antes, portanto, da maturação dos vermes e da oviposição. No que tange ao fígado, já nessa época surgem lesões, cosistentes em focos inflamatórios de ordem microscópica, intralobulares, independentes de esquistossomulos mortos (de encontro eventual nesse órgão, nessa fase da infecção), e obviamente, dos ovos. Esta hepatite esquistossomótica discreta e precoce foi estudada, até agora, em poucos casos (três casos de Bogliolo e Neves, 1965); mas em nenhum deles pôde ser verificada uma relação causa — efeito entre agres-

são hepatocitária primária e reação inflamatória focal, secundária.

Após a postura, o fígado é invadido pelos ovos e é lesado por eles e pelos granulomas que deles derivam. Ainda podem ser encontrados pequenos focos inflamatórios, topograficamente independentes dos granulomas, mas em momento nenhum da evolução da forma toxêmica a análise com o microscópio óptico mostra aspectos morfológicos denunciadores de ataque direto ao hepatócito. Este sofre alterações degenerativas secundariamente, ligadas em parte aos transtornos provocados no fígado pela inflamação granulomatosa, e em parte ao estado geral ("toxêmico").

Tudo isso justifica a análise, à microscopia eletrônica, do hepatócito na forma aguda toxêmica. Como se verá, ela confirma quanto fora visto pela microscopia óptica.

A análise à microscopia eletrônica do comportamento do hepatócito na forma aguda toxêmica tem, também, outra utilidade.

Como é sabido, está ainda aberta a questão de se saber se os portadores dessa forma podem ser tratados impunemente com esquistossomicidas, ou se é mais prudente esperar que as manifestações agudas da doença se apaguem, antes de se iniciar o tratamento. A questão não é fácil de se resolver, porque a forma toxêmica pode ser mortal. De outro lado, também uma percentagem, embora diminuta, de doenças tratadas com esquistossomicidas pôde vir a falecer. Pois bem: o estudo anatômico desses casos demonstra que a causa principal da morte consiste nas graves lesões do hepatócito causadas por esses esquistossomicidas. Será de interesse, portanto, analisar a ultra-estrutura dessa célula em portadores da forma toxêmica não tratados, com a finalidade de verificar até que ponto suas eventuais lesões, embora secundárias, possam predispor à ação agressora de esquistossomicidas.

RELATO DOS CASOS

Este trabalho tem por finalidade relatar as alterações anatômicas do fígado à microscopia eletrônica independentes das lesões granulomatosas, em sete pacientes, membros de uma família, infectados em idênticas circunstâncias e no mesmo dia.

Tendo em vista a semelhança do modo de infecção, das manifestações imediatamente após o contato com a área de um mesmo córrego, do início e evolução das alterações clínicas nas fases pré e pós-postural, dos resultados

dos exames laboratoriais e do estudo anatomopatológico dos fragmentos de fígado examinados à microscopia óptica e eletrônica, faremos apenas um relato do conjunto das observações, chamando-se a atenção, quando necessário, para alguma particularidade existente.

Os sete pacientes (CCR — 9 anos; ECR — 7 anos; RACC — 14 anos; ACR — 11 anos; JR — 36 anos; SMG — 10 anos; SLG — 13 anos) membros de uma mesma família, foram admitidos no Hospital Carlos Chagas da Faculdade de Medicina da UFMG (disciplina Doenças Infecciosas e Parasitárias) em 20/02/76. Todos naturais de Belo Horizonte, tiveram três contatos de aproximadamente 30 a 60 minutos, por volta das 10-12 horas, nos dias 01/01, 07/01 e 14/01/76 com águas de um córrego existente no município de Sabará, a 20 km de Belo Horizonte.

Quase todos apresentaram prurido logo após o banho, de duração efêmera que cedeu sem tratamento médico. Um deles (RACR) diz ter visto caramujos cor de terra agarrados a pedras da região.

A sintomatologia clínica surgiu em 21/01/76, bem precisado por um deles (21 dias após o primeiro contato, sete dias após o último banho ou 30 dias antes da internação), com febre alta (38, 5-39°), sudorese moderada a intensa, cefaléia, dores moderadas no hipogástrico, diarreia com 3 a 10 dejeções diárias e tosse seca. Em um (RACC) havia, ainda, edema localizado nos membros inferiores.

Por ocasião da internação, portanto, já na fase pós-postural (50 dias após o 1º contato, 43 após o segundo e 37 após o último), foram obtidos mais os seguintes dados individuais:

ACR, 11 anos, feminino, leucoderma, estudante, nat. resid. proc.: BH(MG). Internação: 19/02/76.

Contato com águas naturais em 1, 7 e 14/01/76. Em começo de fevereiro apresentou temperatura de 39,5°C, cefaléia, sudorese, diarreia de intensidade moderada (5 a 6 dejeções/dia) sem sangue, tosse seca moderada. Continuou dessa forma até a internação.

Mucosas visíveis normocoradas, úmidas ++/++++, anictéricas. Linfonodos não palpáveis. Fígado a 4 cm abaixo do RCD, LHCD, doloroso, móvel, borda fina, superfície lisa, consistência diminuída e o baço a 3 cm do RCE, LHCE, com as mesmas características hepáticas. FC = FP = 100/mm. FR = 24/mm

TA = 10/6 cmHg. T(ax) = 38°C. Bulhas rítmicas, normofonéticas, com hiperfonese de P2.

Exames complementares: esquistossomina 10 mm, reação imediata, Hemácias 4.600.000/mm³, Hb = 13,2 g%, Ht = 42%, leucócitos = 14.000/mm³ (bast. 1.400/mm³, neut. segm. 7.000/mm³, eos. 4.480/mm³, mon. 240/mm³, linf. 720/mm³), hemossedimentação de 1 hora = 25 mm, 30' = 10 mm, plaquetas = 242.000/mm³. O Stoll mostrou 2.850 ovos de *S. mansoni*/g de fezes. A fosfatase alcalina de 2 210 m, bilirrubinas, transaminases, urina e eletrocardiograma normais. A telerradiografia de tórax evidenciou trama pulmonar reforçada com os hilos densos.

Fez tratamento com dose única de oxamiquine, v. o. em 06/03/1976 (20 mg/kg; 687,5 mg).

RACR, 14 anos, feminino, leucoderma, estudante, nat. resid. proc.: BH(MG). Internação: 19/02/1976. Contato com águas naturais em 1,7 e 14/01/1976. Por ocasião do último contato, prurido cutâneo discreto em todo o corpo. Em 20/01/76 diarreia, fezes aquosas, amarelas, com dor abdominal difusa tipo cólica, antecedendo às evacuações, com tenesmo, náuseas e sudorese. Há sete dias do internamento as mesmas queixas, porém menos intensas, mas que persistem, sem regredir ou agravar.

Ativa, anictérica, acionática; bulhas rítmicas, hiperfonese de P2. Fígado palpável a 3 cm do RCD e a 4 cm do apêndice xifóide, liso, doloroso. Baço não palpável. Quatro dias após a internação houve melhora completa do quadro clínico, evoluindo afebril.

Exames complementares: reação imediata à esquistossomina de 15 mm, hemácias = 4.700.000/mm³, Hb = 13,1 g%, Ht = 42%, leucócitos = 12.000/mm³ (bast. 1.680/mm³, neut. segm. 6.960/mm³, eos. 2.640/mm³, linf. 2.400/mm³), plaquetas = 250.000/mm³, hemossedimentação de 1 hora = 73 mm e 30' = 38 mm. O Stoll mostrou 2.500 ovos/g. Bilirrubinas, transaminases, protrombina, urina e eletroforese normais. A telerradiografia do tórax evidenciou pequenos nódulos radiopacos disseminados, notadamente à direita. Recebeu em 05/03/1976 750 mg de oxamiquine, v.o., dose única.

JR, 36 anos, masculino, leucoderma, comerciante, casado, nat. Viçosa, resid. proc.: BH(MG). Internação: 19/02/1976.

Contato com águas naturais em 1, 7 e 14/01/1976, com seus filhos, entre 10 a 12 horas, apresentando logo após, e por 72 horas seguidas, prurido cutâneo discreto. Logo após adveio-lhe febrícula e mialgia discreta e generalizada, cefaléia de média intensidade. Até há 10 dias assintomático, quando passou a ter febre alta, sudorese, mialgias intensas, mal estar geral e evacuações diarréicas. Emagreceu 5 kg.

Pálido, mucosas visíveis normocoradas, anictéricas. FC = FP = 88/mi, FR = 20/mi, TA = 12/8 cmHg, T(ax) = 37°C. Bulhas rítmicas, boa perfusão tissular, murmúrio vesicular fisiológico. Abdomen escavado, flácido, cicatriz de laparotomia para-retal medial, supra-umbelical à esquerda para úlcera péptica gástrica. Fígado palpável a 2 cm do RCD, LHCD, mole, liso, doloroso. Baço não palpável. Evoluiu com adinamia e picos febris de 38,5°C. Em 25/02/1976 surgiu-lhe tosse não produtiva que o acompanhou até logo após o tratamento.

Exames complementares: hemácia = 5.400.000/mm³, Hb = 14,2 g%, Ht = 50%, leucócitos = 12.000/mm³ (bast. 720/mm³, neut. segm. 3.600/mm³, mon. 240/mm³, eos. 3.600/mm³, linf. 720/mm³), plaquetas = 242.000/mm³, hemossedimentação de 1 hora = 25 mm e 30' = 10 mm. O eletrocardiograma, urina, protrombina, bilirrubinas e transaminases normais, fosfatase alcalina = 114/mi. O Stoll revelou 4.500 ovos/g de fezes de *S. mansoni*.

Fez tratamento com oxamniquine 17,2 mg/kg, 1.000 mg, v.o. dose única.

CRC, 9 anos, feminino, leucodermo, estudante, nat. resid. proc.: BH(MG). Internação: 19/02/1976.

Banhou-se em um córrego nas cercanias de Belo Horizonte em 1, 7 e 14/01/1976, apresentando, logo após sair da água, prurido generalizado no corpo. Assintomática até o início de fevereiro, quando teve febre 39°C, sudorese, cefaléia moderada e diarréia com 3 a 4 evacuações por dia, dor no hipogástrico e tosse seca.

Eutrófica, com as mucosas visíveis normocoradas, anictéricas, acianóticas, pele com turgor e elasticidade normais. Sem lindenomegalia. FR = 24/mi, FC = FP = 80/mi, TA = 9/5 cmHg, T(ax) = 37°C. Bulhas rítmicas, normofonéticas. Desdobramento constante e fixo de P2, C2 LCL. Fígado palpado sob o rebordo costal direito, móvel, doloroso, borda fina, consistência diminuída e baço a 3 cm do

rebordo costal esquerdo da LHCE, com mesmas características do fígado. Evoluiu com febrícula e dor abdominal; as fezes tornaram-se mais pastosas.

Exames complementares: à esquistossomina mostrou reação imediata de 10 mm, hemácias = 4.800.000/mm³, Hb = 13,5 g%, leucócitos = 15.000/mm³ (bast. 1.800/mm³, neut. segm. 6.300/mm³, eos. 6.300/mm³, mon. 600/mm³, linf. 1.800/mm³), plaquetas 230.000/mm³, hemossedimentação de 1 hora = 45 mm e 30' = 8 mm. Bilirrubinas, transaminases, protrombina, urina e eletrocardiograma normais. A fosfatase alcalina mostrou valores de 176/mi e a teleradiografia do tórax nódulos na região para-cardíaca esquerda. Recebeu em 6/5/76 50 mg de oxamniquine (20 mg/kg), v.o.

ECR, 7 anos, masculino, leucodermo, estudante, nat. resid. proc.: BH(MG). Internação: 19/02/76.

Banho em águas naturais em 1, 7 e 14/01/1976 nas cercanias de Belo Horizonte, durante 2 horas, por volta das 10 horas, surgindo, logo após, prurido cutâneo disseminado, apatia e sonolência que duraram 3 dias. Permaneceu 33 dias assintomático. De 72 horas para cá passou a ter diarréia, com cerca de 10 dejeções por dia, com dor epigástrica tipo cólica, contínua, de pequena intensidade, suportável, anorexia e palidez cutâneo-mucosa. Cerca de 24 horas após o surgimento destas queixas apareceram coriza e tosse não produtiva, fatigante.

Ativo, com palidez cutânea ++/++++, afebril, anictérico, acianótico. Murmúrio vesicular fisiológico. Bulhas rítmicas, normofonéticas, boa perfusão capilar. Abdomen globoso, não doloroso. Fígado palpável a 1 cm(RCD) doloroso, móvel, consistência diminuída, borda fina, superfície lisa. Baço palpável com as mesmas características hepáticas. Permaneceu afebril durante toda a internação e após a hospitalização desapareceu.

Exames subsidiários: a esquistossomina revelou reação imediata de 10 mm, atividade de protrombina 28%. Bilirrubinas, transaminases, fosfatase alcalina, eletrocardiograma e urina normais. Hemograma: hemácias = 4.700.000/mm³, Hb = 13,4 g%, Ht = 43%, leucócitos = 34.000/mm³ (bast. 1.020/mm³, neut. segm. 1.660/mm³, eos. 11.220/mm³, bas. 340/mm³, mon. 680/mm³ e linf. 3.740/mm³). Stoll mostrando 1.000 ovos/g de *S. mansoni*. A radiografia de tórax apresentava hilos densos.

Em 26/02/76 foi dado 375 mg de oxaminiquine, v.o.

SMG, 10 anos, feminino, leucoderma, estudante, nat. resid. proc.: BH(MG). Internação: 19/02/1976.

Banhou-se em águas naturais da redondeza de Belo Horizonte, nos dias 1, 7 e 14 de janeiro de 1976, por volta das 12 horas, juntamente com seis outras pessoas. Não houve prurido cutâneo nem outras manifestações dérmicas. Permaneceu assintomática até 17/02/76 quando surgiram febre alta (40°C) e vômitos alimentares, seguidas de diarreia, com 4 evacuações diárias, precedidas de dor abdominal difusa, tipo cólica, que se exarcebava imediatamente após a exoneração intestinal. Fezes com muco e mal cheiro, bastante aquosas. Nesse período apresentou, ainda, tosse seca, de pequena intensidade.

Acianótica, anictérica, sem esboço de circulação colateral, consciente, ativa, pulsos arteriais periféricos rítmicos, simétricos, forma e amplitude normais. *Ictus cordis* para dentro da LHCE com 1 cm de diâmetro, valvar, móvel. Bulhas rítmicas, normofonéticas, únicas. Abdome doloroso à palpação, principalmente nas regiões epigástrica e hipocôndrio direito. Fígado com sua borda superior percutido no ângulo epigástrico LMA, 6º EID LHCD e 7º EID LMA, e palpável a 8, 15 e 11 cm desses pontos nessas linhas respectivamente, doloroso, borda fina, superfície regular, móvel, consistência diminuída. Baço palpável sob o rebordo costal esquerdo (Boyd I), com as mesmas características do fígado, sem linfadenomegalias. FC = FP = 140, FR = 20, TA = 10/6 cmHg, T(ax) = 38°C. Permaneceu internado por 8 dias, mantendo o mesmo estado geral e também o mesmo quadro clínico, até 24 horas após o tratamento com oxaminiquine em 26/02/76 quando passou a ter temperatura normal.

Exames complementares: bilirrubinas, transaminases, fosfatase alcalina, atividade de protrombina, eletroforese, de proteína e eletrocardiograma normais. Hemácias = 43.000 00/mm³, Ht = 39%, Hb = 12,6 g%, leucócitos = 8.900 (bast. 89/mm³, neut. segm. 6.052/mm³, eos. 890/mm³, mon. 267/mm³, linf. 1.602/mm³), hemossedimentação normal. A esquistossomina apresentou reação imediata de 10 mm. O Stoll mostrou 1.500 ovos/g de *S. mansoni*. Telerradiografia de tórax normal.

Tratado com oxaminiquine em 26/02, 20

mg/kg, dose única, com o quadro térmico voltando à normalidade cerca de 24 horas após.

SLG, 13 anos, masculino, leucoderma, estudante, nat. resid. proc.: BH(MG). Internação: 20/02/76.

Contato com águas naturais em 1, 7 e 14 de janeiro, durante 30 minutos, às 14:30 horas, em região periférica de Belo Horizonte. Não houve alterações cutâneas durante ou após o banho. Em 13/02/76 febre de 39,5°C, dor lombar bilateral incaracterística e cefaléia moderada. Assim permaneceu até 19/02/76 quando apareceu diarreia com muco, sem sangue ou pus, 10 dejeções por dia, líquidas, acompanhada de dor peri-umbilical moderada, tipo cólica, suportável, contínua, não se alterando com as evacuações intestinais. Ausência de tenesmo. No mesmo dia surgiu-lhe também tosse seca de pequena intensidade e prostração. Eutrófico, linfonodos não palpáveis. FC = FP = 100/mi, FR = 24/mi, TA = 10/6 cmHg, T(ax) = 38,5°C, acianótico, anictérico. Jugulares do fígado percutidas no ângulo epigástrico LMA, 6º EID, LHCD e 7º EID, LAM e palpável à cerca de 3 cm abaixo do RCD, LHCD, borda fina, doloroso, superfície regular, consistência diminuída, móvel, e o baço tipo I de Boyd, com mesmas características do fígado.

A esquistossomina mostrou reação imediata de 15mm. Hemácias = 4.200.00/mm³, Hb = 12,2 g%, Ht = 38%, leucócitos = 10.100/m³ (neut. segm. 7.979/mm³, eos. 606/mm³, mon. 101/mm³, linf. 1.414/mm³), plaquetas 37.800/mm³. Atividade de protrombina, bilirrubinas, transaminases, fosfatase alcalina e eletroforese de proteínas séricas normais. Ovos viáveis de *S. mansoni* nas fezes (Stoll). Evoluiu durante toda a internação com o mesmo quadro, mantendo picos febris diários e prostração cada vez maior. Em 26/02/76 recebeu 750 mg de oxaminiquine (20 mg/kg, dose única, v.o.). Já 48 horas antes mostrava-se afebril. Não houve problemas com a medicação em termos de efeitos colaterais, obtendo melhora progressiva do quadro clínico.

MATERIAL E MÉTODOS

O fragmento do fígado obtido por punção-biópsia foi dividido em duas partes: uma após a fixação em solução de formol a 10% foi incluída em parafina, cortada e corada pela hematoxilina-eosina; a outra foi fixada em aldeído glutárico a 3% em tampão cortado ph 7,4,

lavado em sacarose 0,3M, refixada em ósmio a 2% e incluída em epon. Os cortes ultrafinos foram corados pelo acetato de uranila e pelo Reynolds e fotografados no microscópio Zeiss EM9S2.

RESULTADOS

A análise do conjunto das fotografias eletrônicas não demonstrou, nas áreas isentas de inflamação, nenhuma alteração, nenhuma alteração específica própria da esquistossomose. Por essa razão, será feito um apanhado geral das modificações do hepatócito, do espaço de Disse, das células de revestimento e do lumen dos sinusóides e dos ductulos biliares intra-hepáticos, observados nos sete casos estudados.

Modificação dos hepatócitos

De um modo geral as alterações dos hepatócitos não foram acentuadas. Foram observadas as seguintes alterações, todas elas inespecíficas: (a) membrana celular, principalmente analisada na face vascular e biliar, de aspecto normal; (b) alargamento das cisternas do retículo endoplasmático liso e rugoso; (c) lise das cristas mitocondriais, acompanhadas de modificações da matriz, onde se observa material homogêneo, pouco denso, finamente granuloso, indicando possível aumento do teor de água; (d) desacoplamento dos ribossomas, explicando, assim, a diminuição de basofilia ob-

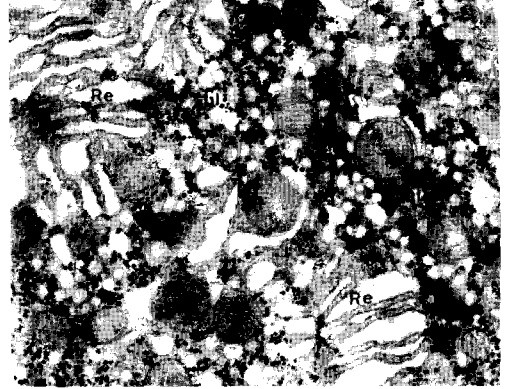


Figura 2 — Forma aguda (toxêmica) da esquistossomose mansoni. Hepatócito com alargamento das cisternas do retículo endoplasmático (Re); mitocôndrias (Mi) com apagamento das cristas mitocondriais, homogeneização da matriz finamente granulosa; perda dos ribossomas e provavelmente aumento do glicogênio (Gl). X 28.000.

servada na microscopia óptica; (e) aumento do teor de glicogênico, especialmente em dois casos (RCR e JR) que, juntamente com o acúmulo de água e a perda da basofilia, é responsável pelo aspecto claro, vacuolizado, descrito na microscopia óptica; (f) raras gotas de lípidos que contribuem para o aspecto claro do hepatócito à microscopia óptica; (h) presença de



Figura 1 — Forma aguda (toxêmica) da esquistossomose mansoni. Hepatócitos (H) relativamente bem preservados; sinusóide com hemécias (h) no lumen; espaço de Disse (D) de aspecto normal. X 19.000.



Figura 3 — Forma aguda (toxêmica) da esquistossomose mansoni. Hepatócito (H) com numerosos corpos residuais (Cr); mitocôndrias (Mi) com apagamento das cristas mitocondriais e homogeneização da matriz. X 28.000.

corpos residuais; (i) em certos casos, presença, no citoplasma, de massas eletrodensas constituídas por numerosos grânulos grosseiros e finos e por vesículas claras com membrana eletrodensa espessa, interpretadas como lisossomas. Os núcleos dos hepatócitos, na maioria dos casos examinados, não demonstram modificações dignas de nota. Todavia (SLG), em alguns hepatócitos os núcleos mostravam contorno irregular, condensação da cromatina nuclear, em grumos grosseiros, junto da membrana interna. Células de Küpffer — com frequência contém, no citoplasma, acúmulo de pequenas granulações eletrodensas, finas, uniformes, de distribuição irregular, interpretadas como pigmento férrico e corpos residuais. Espaço de Disse — sem alterações evidentes, contendo fibrilas pré-colágenas. Luz dos sinusóides — mostrando, por vezes, alguns eosinófilos, monócitos, megacariócitos e hemácias. Pólo biliar — bem conservado, sem modificações dignas de nota.

Estudo histopatológico das punções-biópsias hepáticas à microscopia óptica.

Também aqui, faremos uma análise conjunta desde as alterações histopatológicas foram muito semelhantes nos sete casos estudados. De fato, em todos eles predominaram as seguintes lesões:

(a) presença de um ou dois granulomas esquistossomóticos na fase necrótico-exsudativa (SG), exsudativa (CCR) ou produtiva. Em um caso (SLG) o estudo ficou prejudicado dada a escassez e fragmentação do material;

(b) infiltrado inflamatório intralobular, em focos, independente da lesão granulomatosa, com predomínio de granulócitos eosinófilos ou de células mononucleadas em todos eles;

(c) discretas alterações dos hepatócitos caracterizadas pela redução da basofilia do citoplasma e células claras. Não raro continham, espalhados no citoplasma, minúsculos grânulos arredondados, acidófilos, isolados uns dos outros, sem distribuição peculiar (RCR, ACR) ou pigmento amarelo-ouro, irregular, arredondado ou alongado, em pequena (SG) ou grande quantidade (JR). Esteatose muito discreta de alguns hepatócitos. Com frequência havia aumento do volume dos hepatócitos com redução consecutiva do lumen dos sinusóides:

(d) por vezes, presença do mesmo pigmento amarelo-ouro nas células de Küpffer (CCR);

(e) congestão discreta dos sinusóides (RCR).

Como se vê, também à microscopia óptica as alterações dos hepatócitos em geral são discretas e inexpressivas.

COMENTÁRIOS

Ao que sabemos, esta é a primeira contribuição para o conhecimento das alterações ultra-estruturais do fígado na forma aguda, toxêmica, da esquistossomose. A análise ultra-estrutural realizada em áreas, fora do granuloma mostrou que, a despeito da intensidade das manifestações clínicas gerais nesta forma, o sofrimento dos hepatócitos é relativamente discreto. As alterações encontradas nestes sete casos foram inespecíficas e consistiram, fundamentalmente, em modificações das estruturas das organelas citoplasmáticas dos hepatócitos. Entre estas destacam-se: (1) dilatação das cisternas do retículo onde se observa, com frequência, perda da densidade eletrônica e presença de um material homogêneo finamente granuloso na matriz; (2) apagamento das cristas mitocondriais; (3) desacoplamento dos ribossomas; (4) maior acúmulo de glicogênio. Estas quatro alterações são responsáveis pelo freqüente encontro, à microscopia óptica, do aspecto claro (células claras) dos hepatócitos. As três primeiras indicam um aumento do teor de água no citoplasma e a última o acúmulo de glicogênio já suspeitada à microscopia óptica; (5) é também comum a presença de lisossomas, às vezes volumosos, formados por granulações densas, grosseiras ou finas, às vezes envolvidas por vesículas claras e por membrana espessa e eletrodensa. Estas imagens representariam os constantes grânulos eosinófilos, finos ou mais grosseiros, espalhados no citoplasma, quando examinados pela microscopia óptica; (6) as outras alterações encontradas, como inclusões e corpos residuais, não puderam ser correlacionados com algum aspecto peculiar observando à microscopia óptica; (7) destacam-se, ainda, entre as alterações mais contraditórias a presença nas células de Küpffer de pequenos pigmentos escuros (provavelmente pigmento férrico) e corpos residuais; (8) na luz dos sinusóides foram vistos, por vezes, monócitos, plaquetas, hemácias, sem alterações evidentes.

Nas fotos analisadas não foram constatadas modificações da membrana celular nos polos biliar e vascular do hepatócito. (Figs. 1, 2 e 3)

A julgar pela nossa experiência, os dados fornecidos pela microscopia eletrônica estão também de acordo com o comportamento funcional do fígado na forma aguda, toxêmica, da esquistossomose. De fato, nossa experiência demonstra que as provas funcionais, realizadas rotineiramente, são pouco alteradas,

espelhando, assim, as pequenas e irregulares modificações ultra-estruturais do hepatócito, vistas neste trabalho.

Nos sete casos em questão e nos numerosos outros que estudamos, foram relativamente pequenas as variações, se é que ocorreram, nas dosagens de bilirrubina, protrombina, transaminases, fosfatase alcalina, cefalina, colesterol, timol turvação e floculação, proteínas totais, albumina e globulina.

SUMMARY

The authors study the ultrastructural changes within the hepatocyte in the acute (toxic) form of schistosomiasis. The seven studied patients were all from the same family infected under the same conditions at a creek near Sabara city, state of Minas Gerais, and they did not go under any specific therapy regarding schistosomiasis. This report confirms our assertive that, there is not a primary and systematic attack directed to hepatocytes and their lesions are subordinated to changes within the stromatic vascular system. The ultrastructural changes found in the seven studied cases were all mild and non-specific and were characterized by cytoplasmic organelles changes specially: (dilation of the reticulum's cisterns, effacement of mitochondrias cristae, ribossomes breakage and glicogen deposits). It was also frequently found, enlarged lisosomes, inclusions and residual bodies within the hepatocytes. Those aspects under electronic microscopy reveal the hepatocyte functional behavior during the acute, toxemic form of schistosomiasis and therefore explain the frequent finding of clear cells on optical microscopy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASKANAZY, M.: Die durch Schistosomen erzeugte Leberzirrhose und Milzschwellung. *Schweiz. Med. Wochenschrift*, 59: 50-55, 1929.
2. BOGLIOLO, L.: Sobre o quadro anatômico do fígado na forma hépato-esplênica da esquistossomose mansônica. *O Hospital*, 45: 283-306, 1954.
3. BOGLIOLO, L.: Segunda contribuição ao conhecimento do quadro anatômico do fígado na esquistossomose mansônica hépato-esplênica. *O Hospital*, 45: 507-542, 1955.
4. BOGLIOLO, L.: Subsídios para o conhecimento da forma hápato-esplênica e da forma toxêmica da esquistossomose mansônica. Serviço Nacional de Educação Sanitária, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, 1958.
5. BOGLIOLO, L.: LIMA PEREIRA, F. & CHAPADEIRO, E.: (Dados não publicados).
6. BOGLIOLO, L. & NEVES, J.: Ocorrência da hepatite na forma aguda ou toxêmica da esquistossomose mansoni, antes da maturação dos vermes da postura dos ovos, com algumas considerações sobre a forma aguda ou toxêmica da esquistossomose. *Anais Fac. Med. Univ. Minas Gerais*, XXII: 47-74, 1965.
7. COELHO, R. B.: Histopatologia da esquistossomose mansônica natural em *Rattus rattus frugivurus*. "Publicações avulsas" do Instituto Aggen Magalhães, 2: 61-98, 1953.
8. COUTINHO, B. A.: Objeções à prática do chamado "tratamento específico" da esquistossomose mansoni. Em: Esquistossomose mansoni no Brasil (Doença de Manson-Pirajá da Silva). Debates promovidos pela Sociedade de Gastroenterologia e Nutrição de São Paulo, 27-28 outubro de 1952, São Paulo, pp. 133-142.
9. GIRGES, R.: Schistosomiasis mansoni. *The Lancet*, 216: 816-819, 1929.
10. GIRGES, R.: Pathology os Schistosomiasis Mansoni. *The Journ. of Trop. Med. a Hyg.*, 33: 1-7, 1930.
11. GIRGES, R.: The causation of Egyptian Splenomegaly by male Schistosomiasis Mansoni alone. *The Journ. of the Egypt. Med. Ass.* 14: 282-311, 1931.
12. JAFFÉ, R.: La cirrosis hepatica en sus diferentes formas (en especial la cirrosis hepatica bilharziana). *Revista de la Policlín. de Caracas*, 10 (60): 285-298, 1941.
13. LETULLE, M. & NATTAN LARRIER.: Lesions du foie dans la schistosomiasis humaine. *Bul. de la Soc. de Path. Exotique*, 2: 538-544, 1909.
14. PENNA, O. A.: Cirrose hepática parasitária. *Jornal dos Clínicos*, 16: 117-120, 1935.
15. SUMMERS, Wm. St. C.: Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of the ova of the Bilharzia haematobia. *J. of Pathol. and Bact.*, 9: 237-239, 1904.