

O FÍGADO NAS LEPTOSPIROSES *

Adrelirio José Rios Gonçalves ** Danilo Oliveira Lins *** Lucia Emi Suzuki ****
Francisco Duarte ***** Marialva Ferreira ***** Jarbas Andrade *****

Os autores chamam a atenção para o aspecto endêmico-epidêmico da infecção na Guanabara e regiões próximas.

Assinalam fatos referentes a gravidade da infecção e ao pouco conhecimento das formas anicéricas.

Dão ênfase às manifestações digestivas e assinalam a importância de se incluir as leptospiroses no diagnóstico diferencial de abdome cirúrgico principalmente aqueles com icterícia. Consideram como sinais de prognóstico grave a insuficiência renal aguda com anúria, e presença de hemorragia digestiva, convulsões e/ou choque.

Das exteriorizações digestivas o comprometimento hepático e a icterícia são os itens analisados no trabalho.

O material estudado consta de 42 casos analisados do ponto de vista funcional e histopatológico sendo que o material de autópsia foi obtido de apenas 3 casos e o restante, através de punção-biopsia.

O maior grau de icterícia foi alcançado na 2ª e 3ª semanas de doença e o predomínio absoluto é o da fração da bilirrubina direta.

Elevações expressivas da fosfatase alcalina e colesterol ao lado de hiperbilirrubinemias severas em torno da 2ª e 3ª semana de doença, configuraram em muitos casos um componente obstutivo importante com correspondência nos achados de histopatologia. Em nenhuma ocasião as transaminases ultrapassaram a 250 u Karmen assim como necrose hepática em nenhum espécime histopatológico foi importante.

22 pacientes apresentaram cifras de atividade protrombínica interiores a 60% e os casos que receberam vitamina K1, respostas não foram obtidas.

Os principais elementos de eletroforese protéica encontrados em 26 pacientes foram: hipalbuminemia em todos, alfa 2 elevada sem exceção, beta acima de 0,90 g% em 14 e gama superior a 1,4 em 15.

As provas de floculação e turvação se mostraram bastante alteradas em 14.

Os principais elementos de patologia encontrados foram localização centrolobular da lesão, dissociação trabecular, colestase, degeneração e regeneração hepatocitárias e proliferação kupfferiana. Estas lesões podem ser encontradas em pacientes com história clínica de mais de 30 dias de evolução.

Finalizam discutindo a patogenia da doença e a fisiopatologia das alterações hepáticas no decurso das leptospiroses.

As leptospiroses são atualmente um sério e grave problema de Saúde Pública no Estado da Guanabara e regiões próximas. É freqüente entre nós porém uma extensão aproximada de seu papel endêmico ou epidêmico ainda não está delienada.

Os Quadros I e II dão-nos uma idéia do número de pacientes internados no Hospi-

tal Estadual Francisco de Castro nos anos de 1967 e 1969. É de se ressaltar o aspecto endêmico da doença com surtos epidêmicos nos meses de fevereiro, março e abril que coincidem com épocas de chuvas com alagamentos e maior exposição da população aos meios de contágio. Nos períodos analisados não foram incluídas formas

* Trabalho realizado pelos Serviços de Clínica Médica do Hospital Estadual Francisco de Castro e do Hospital dos Servidores do Estado e pelo Serviço de Anatomia Patológica do H. S. E.

** Médico do Serviço de Clínica Médica do H. S. E. e do Hospital Estadual Francisco de Castro, Rio, Guanabara.

*** Médico do Setor de Gastroenterologia do Serviço de Clínica Médica do H. S. E.

**** Médico-Residente do Serviço de Clínica Médica do H. S. E.

***** Chefe de Clínica do Serviço de Anatomia Patológica do H. S. E.

***** Médico-Residente do Serviço de Anatomia Patológica do H. S. E.

***** Chefe da Seção de Leptospiras na Escola de Saúde Pública da Gb (Manguinhos). Auxiliar de Ensino na Escola de Saúde Pública.

anictericas desde que nenhum caso foi hospitalizado.

Em 1968 o problema foi bastante semelhante porém 3 formas anictéricas foram diagnosticadas. No presente ano, até a época de realização do estudo, 4 formas anictéricas foram confirmadas e fazem parte do trabalho.

Fato importante a ser comentado é a alta mortalidade da infecção, cuja situação continua inalterada.

De outubro de 1969 a março de 1970, época do material incluído para estudo do Hospital Francisco de Castro, 41 casos foram registrados dos quais 11 tiveram evolução fatal.

O reconhecimento da infecção entre nós é quase que exclusivo das formas ictericas ou das que configuram o síndrome de Weil,

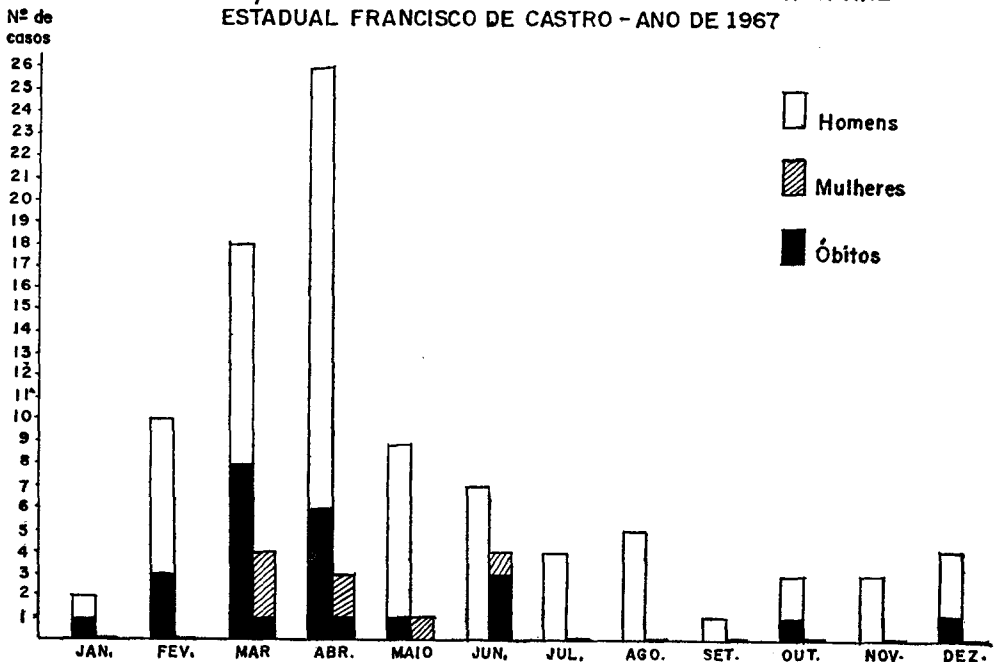
este último em realidade constitui uma minoria dos casos que compõem o amplo espectro clínico das infecções por leptospiras, sendo no entanto tal síndrome bastante presenciado por nós.

A realidade do problema é que em geral somente estas formas clínicas são internadas, as formas anictéricas ficam sem diagnóstico mesmo quando hospitalizadas, são tratadas como estados gripais, rotuladas como viroses, febre tifóide ou meningites a líquor claro, permanecendo sem reconhecimento clínico (1).

Assinalamos ainda que uma grande parte das formas ictericas recebe o rótulo de hepatite infecciosa e dados epidemiológicos, clínicos, bioquímicos e de exames complementares não são corretamente investigados ou interpretados fazendo com que passem também sem reconhecimento.

QUADRO I

DISTRIBUIÇÃO ANUAL DOS CASOS DE LEFTOSPIROSE NO HOSPITAL ESTADUAL FRANCISCO DE CASTRO - ANO DE 1967



Total - 104 casos - Homens - 92

Mulheres - 12

Óbitos - 26

Criança - 0

A nossa experiência prende-se quase que totalmente as formas ictericas da doença e aos quadros mais graves com manifestações hemorrágicas, lesão renal, torpor, coma, rigidez de nuca, convulsões, hipotensão arterial, desidratação severa, geralmente precedidos por febre elevada, calefrios, mialgias, impossibilidade de deambular, cefaléia, náuseas, vômitos, distúrbios psíquicos, dor abdominal, etc.

As manifestações digestivas são muito freqüentes em tôdas as formas clínicas de leptospirose, e raramente estão ausentes, fato assinalado na literatura e presente em todo o nosso material (1, 26, 29, 32, 34). A análise do Quadro III destaca bem o que acabamos de afirmar. Destas as principais são as náuseas, os vômitos, dor abdominal, diarréia às vezes intensa, em outras ocasiões obtipação intestinal.

Importante fato assinalado na literatura (1, 17, 19, 26, 29, 33, 34, 39) e em várias

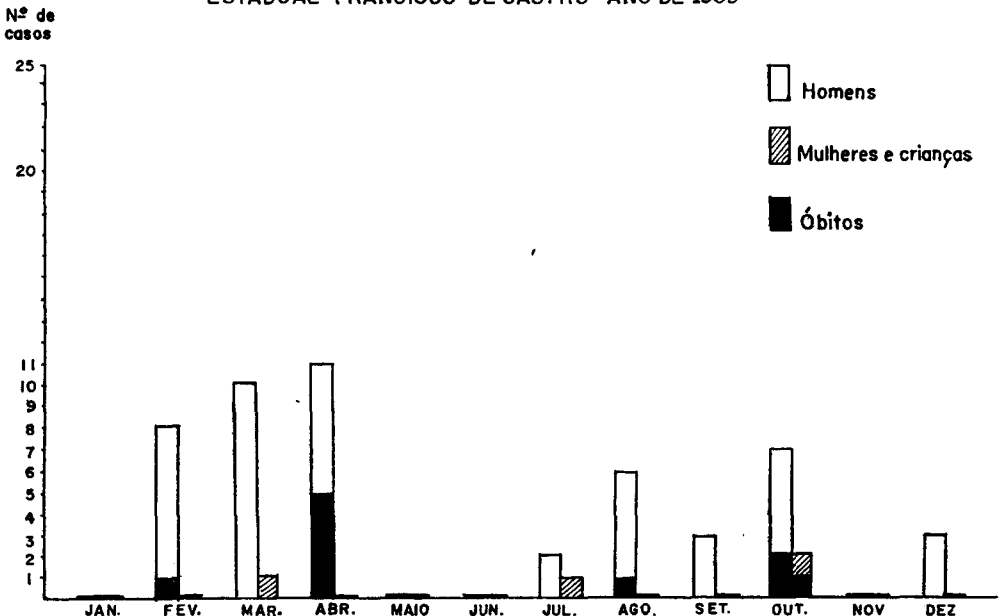
ocasiões por nós constatado, é a confusão entre leptospirose e quadros abdominais cirúrgicos, particularmente colecistite aguda ou ictericia obstrutiva por cálculos seguida de colangite. Tais erros de interpretação não são difíceis de serem cometidos, desde que febre, dor abdominal, náuseas, vômitos e ictericia às vezes precoce, são freqüentemente os sintomas que abrem o quadro clínico de uma infecção por leptospira.

Pancreatite aguda é outra condição digestiva que tem sido assinalada como complicação de leptospirose, e verificada de forma expressiva do ponto de vista clínico e na autopsia em 1 dos casos do presente estudo (caso 5).

As dores abdominais no decurso das leptospiroses são às vezes tão intensas que simulam um quadro de cólica biliar, de pancreatite aguda ou de perfuração de uma víscera oca. Estes fatos são aqui lembrados devido à alta incidência desta infecção

QUADRO II

DISTRIBUIÇÃO ANUAL DOS CASOS DE LEPTOSPIROSE NO HOSPITAL
ESTADUAL FRANCISCO DE CASTRO—ANO DE 1969



Total - 53 casos - Homens - 48
Mulheres - 3
Óbitos - 12
Crianças - 2

QUADRO III

Sinais e sintomas relativos ao aparelho digestivo em 42 casos de leptospirose.

	Nº de casos	Perccntual
Náuseas	23/42	55
Vômitos	25/42	59
Dor abdominal	30/42	71
Diarréia	17/42	40
Obstipação	9/42	21
Hepatomegalia	36/42	86
Icterícia	38/42	90

em nossa região e em presença de condições abdominais cirúrgicas com icterícia, a leptospirose deve sempre ser considerada no diagnóstico diferencial e outras manifestações da doença devem ser procuradas. É óbvio que uma cirurgia abdominal numa condição em que alterações hemorrágicas estão presentes pode trazer resultados desastrosos para os pacientes.

As hemorragias digestivas podem fazer parte dos distúrbios hemorrágicos e são de etiopatogenia ainda bastante desconhecida e se expressam fundamentalmente por hematêmese, melena ou enterorragia, separadas ou imbricadas em um mesmo doente. Comprovando a afirmação de que as formas clínicas por nós observadas são geralmente severas, está o levantamento realizado em 150 pacientes do Hospital Estadual Francisco de Castro. Dêstes 150, 22 tiveram sangramento digestivo e neste grupo a mortalidade foi de 50% (Quadro IV).

QUADRO IV

Incidência de hemorragia digestiva em 150 casos de leptospirose

	Nº de casos	Óbitos
Hematêmese	10	6
Melena	6	3
Enterorragia	2	0
Hematêmese e melena	2	1
Melena e enterorragia	2	1
Total	22	11

As hemorragias digestivas quando presentes são para nós um sinal de prognóstico bastante reservado, e em tais ocasiões são freqüentemente a causa imediata do óbito. Em nossa experiência a presença de insuficiência renal aguda com oligúria extrema ou anúria, hemorragia digestiva, convulsões ou choque, têm sido sinais de mau prognóstico, mesmo quando isoladas.

Do aparelho digestivo, o fígado é um importante alvo atingido nas infecções por êstes microorganismos.

Das exteriorizações clínicas de seu comprometimento, talvez seja a icterícia a mais importante por ser freqüente, por seu rápido reconhecimento ao exame clínico, por sua coloração cúprica ou rubínica, sinal físico importante na suspeita diagnóstica etiológica. A hepatomegalia é outro importante elemento do exame físico e ocorreu em 36 casos dos 42 do estudo. É difícil a análise de algumas de suas características semióticas em consequência do comprometimento muscular abdominal nestas infecções.

A presença de icterícia entre nós em paciente mesmo sem referir uma história epidemiológica convincente, mas informando início súbito da doença com febre, calafrios, cefaléia, mialgias, náuseas, vômitos e dor abdominal, com ou sem fenômenos hemorrágicos e com ou sem sinais de comprometimento renal, é um elemento importante e altamente sugestivo de que o caso trata-se de leptospirose.

A intensidade da icterícia no decurso destas infecções é às vezes assustadora e têm sido os índices mais elevados de bilirrubinas por nós documentados, ultrapassando a todos os outros tipos de hepatopatias, pelo menos em nossa experiência. Para se ter uma idéia da intensidade de tal manifestação clínica, apresentaremos um quadro no qual uma revisão de 128 casos de formas ictericas da doença é feita, não incluídos no material que constitui o presente trabalho. Dêstes 128, 37 apresentaram cifras supericres a 40 mg%. Nesta série de 37, 9 óbitos foram observados (Quadro V).

Uma análise da icterícia e de outros distúrbios funcionais será realizada. As alterações histopatológicas encontradas em biopsias e necropsias serão descritas e uma correlação histofuncional será tentada.

QUADRO V

Cifras máximas de bilirrubinemia em 128 pacientes com leptospirose: 37 casos acima de 40 mg%

Bilirrubinemia (mg%)	Nº de casos	Óbitos
40—49	14	1
50—59	8	3
60—69	7	0
70—79	4	3
80—89	3	1
90	1	1
	37	9

Uma revisão da literatura será feita com a finalidade de esclarecimento a respeito dos mecanismos etiopatogênicos envolvidos na doença e na gênese da agressão hepática.

Conclusões deverão ser retiradas baseadas em nossa própria experiência a respeito do assunto.

MATERIAL

O material apresentado consta de 42 casos. 16 pacientes (casos 1 a 16) foram internados no Hospital dos Servidores do Estado no período entre maio de 1968 a março de 1970 e 26 (casos 17 a 42) no Hospital Estadual Francisco de Castro, selecionados entre outubro de 1969 a março de 1970; deste período somente foram incluídos os casos que tiveram estudo funcional hepático e biopsia ou dados de necropsia deste órgão.

37 pacientes foram do sexo masculino, a idade mínima foi de 15 e a máxima de 63 anos. Referências quanto a idade, sexo, côr e profissão são analisadas no Quadro VI. Todos os pacientes tiveram história clínica e exame físico compatíveis com leptospirose, 4 foram formas anictéricas da doença e todas elas com sôro-aglutinação positiva.

24 exibiram síndrome de Weil e 10 destes foram submetidos a diálise peritoneal por terem apresentado graves distúrbios metabólicos (hiperazotemia, hipercreatininemia, hiperpotassemia e baixa da reserva alcalina), 3 deles faleceram.

Em 7 pacientes (casos 2, 4, 5, 7, 17, 20 e 21) a sôro-aglutinação não foi realizada, o diagnóstico foi essencialmente clínico auxiliado por exames laboratoriais e dados de histopatologia.

Em 4 a reação de sôro-aglutinação foi negativa (casos 12, 15, 18 e 28), foram incluídos por se tratar de formas clínicas típicas da doença.

A sôro-aglutinação foi positiva em 31 pacientes e as técnicas utilizadas foram as com antígeno DIFCO (qualitativo e quantitativo) e a aglutinação ultra-microscópica com leptospiras vivas. O Quadro VII demonstra as principais espécies encontradas e os títulos de positividade respectivos.

Método do estudo clínico

Dos 42 pacientes, o estudo histopatológico do fígado foi obtido por punção-biopsia em 39. Em 3, os espécimes hepáticos incluídos no trabalho são de estudo de necropsia, realizadas com 11, 14 e 15 dias de doença, respectivamente. O tempo mínimo de doença no qual a biopsia foi realizada foi de 13 dias e o máximo de 59. Das formas ictericas somente 1 caso (n.º 37) apresentava nível de bilirrubina normal na época da biopsia. Os demais exibiam icterícia e o nível mínimo foi de 1,2 e o máximo de 11,2 mg% na época da biopsia. Os 3 casos com evolução fatal tinham nesta época 25,2, 19,2 e 30 mg%. Tais detalhes poderão ser vistos no Quadro VIII. Nenhuma complicação foi observada no que concerne a biopsia hepática.

Quanto ao estudo funcional não houve uniformidade com relação aos dois grupos de pacientes por pertencerem os mesmos a instituições diferentes.

Na série do Hospital dos Servidores do Estado, o estudo compreendeu dosagens semanais de bilirrubinas, transaminases, fosfatase alcalina, colesterol, provas de turvação e floculação, atividade protrombínica, proteínas totais e frações, eletroforese proteica; a prova da bromossulfaleína foi realizada em 4 casos e 1 paciente fez a dosagem da desidrogenase láctica (caso 15).

O grupo do Hospital Estadual Francisco de Castro não realizou acompanhamento semanal e o estudo constou de dosagens das transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, atividade protrombínica e provas

QUADRO VI

CASUÍSTICA

Caso	Registro	Idade	Sexo	Côr	Profissão
1	295391	44	M	Pd	Pintor
2	282872	33	M	B	Funcionário público
3	67318	56	M	Pt	Serviçal
4	396760	42	M	B	Padeiro
5	355525	45	F	B	Doméstica
6	33764	52	M	Pt	Artífice
7	136100	35	F	Pd	Doméstica
8	73600	44	M	B	Funcionário público
9	401817	33	M	Pd	Servente
10	101570	34	M	Pd	Carteiro
11	163940	15	M	Pd	Aux. confeiteiro
12	399350	60	M	B	Aposentado
13	264469	30	M	B	Armazenista
14	412464	42	F	Pt	Doméstica
15	216089	37	M	Pd	Servente
16	315437	36	M	Pt	Aux. portaria
17	15614	35	M	Pt	Granjeiro
18	15633	32	F	B	Doméstica
19	16653	24	M	Pd	Biscateiro
20	15688	50	M	Pd	Aposentado
21	15768	33	M	E	Corretor
22	15956	25	M	Pd	Vendedor
23	16201	16	M	Pd	Estudante
24	16325	40	M	B	Coveiro
25	16125	56	M	B	Biscateiro
26	16130	36	M	Pd	Pedreiro
27	16347	24	M	Pd	Servente
28	16278	42	M	Pd	Eletricista
29	16348	45	M	Pd	Pedreiro
30	16170	42	M	B	Biscateiro
31	16382	63	M	Pd	Biscateiro
32	16541	40	M	B	Industriário
33	16550	30	M	Pd	Biscateiro
34	16437	45	M	Pt	Biscateiro
35	16517	15	M	B	Estudante
36	16561	40	M	B	Lavrador
37	16576	39	F	Pd	Doméstica
38	16597	25	M	Pt	Biscateiro
39	16625	38	M	Pt	Ajudante de caminhão
40	16599	43	M	Pd	Servente de obras
41	16638	25	M	Pd	Aux. dentista
42	16654	25	M	Pd	Pintor

QUADRO VII

Soro-aglutinação para leptospiiras nos 42 casos

Caso	Espécie	Títulos	
		1. ^a amostra	2. ^a amostra
1	L. icteroh.	1/512	
3	L. icteroh.	1/256	
6	L. icteroh.	1/800	
8	L. icteroh.	1/256	
	L. canicola	1/512	
	L. grippot.	1/512	
	L. pomcna	1/256	
9	L. pomcna	1/512	
10	L. canicola	1/512	
	L. grippot.	1/512	
	L. pomcna	1/256	
11	L. pomcna	1/512	
12	—	neg.	neg.
13	L. icteroh.	1/12.800	
14	L. icteroh.	1/25.600	
15	—	neg.	
16	L. icteroh.	1/ 6.400	
18	—	neg.	
19	L. grippot.	1/ 3.200	
22	L. icteroh.	1/ 3.200	
23	L. icteroh.	1/ 1.600	
24	L. grippot.	1/800	
25	L. icteroh.	1/25.600	
26	L. grippot.	1/ 1.600	1/ 1.600
27	L. icteroh.	1/25.600	
28	—	neg.	
29	L. icteroh.	1/ 6.400	
30	L. icteroh.	1/ 6.400	1/25.600
31	L. icteroh.	1/ 1.600	
32	L. icteroh.	1/12.800	
33	L. icteroh.	1/12.800	
34	L. icteroh.	1/12.800	
35	L. icteroh.	1/ 1.200	1/ 1.200
	L. grippot.	1/ 1.200	
36	L. icteroh.	1/ 1.600	
37	L. grippot.	1/400	
38	L. grippot.	1/400	
39	L. icteroh.	1/ 3.200	
40	L. icteroh.	1/ 3.200	
41	L. icteroh.	1/ 6.400	
42	L. icteroh.	1/19.200	

Nota — Nos casos 1, 3, 8, 9, 10 e 11 as técnicas utilizadas foram as com antígeno DIFCO (qualitativo e quantitativo) e nos demais casos, a aglutinação ultra-microscópica com leptospiiras vivas.

de turvação e floculação. Nos últimos pacientes deste grupo o estudo foi mais completo e incluiu dosagens de colesterol, das proteínas totais e frações e eletroforese proteica, em 1 caso a desidrogenase láctica foi realizada (caso 33).

Patologia — material e método

Foram submetidos a estudo histopatológico, 42 espécimes hepáticos, obtidos 39 por

QUADRO VIII

Estudo histopatológico do fígado através de biopsia ou necropsia

Caso	N.º de dias de doença	Bilirrubinemia total em mg% na época do estudo histopatológico
1	15	25,2
2	26	9
3	22	7,8
4	15	1,25
5	14	1,92
6	35	1,25
7	30	2,5
8	37	1,25
9	59	1,55
10	13	4,10
11	17	4,10
12	30	1,25
13	26	11,2
14	35	2,50
15	14	4,35
16	23	4,60
17	27	—
18	25	1,25
19	26	5,0
20	52	—
21	35	—
22	42	—
23	26	0,7
24	25	1,7
25	23	5,0
26	35	4,2
27	18	2,3
28	24	2,0
29	29	2,5
30	39	1,8
31	38	4,5
32	18	5,4
33	22	9,0
34	35	5,0
35	16	0,75
36	11	30
37	33	0,50
38	25	0,75
39	24	3,60
40	24	0,75
41	17	5,0
42	21	1,2

Nota — Cs casos 1, 5 e 36 foram estudo de necropsia e cs demais através de punção-biopsia hepática.

punção-biopsia e 3 por necropsia. Nesta mesma época foram realizadas dosagens da bilirrubinemia total e frações, fosfatase alcalina, colesterol, transaminases (TGO e TGP), atividade protrombínica, proteínas, eletroforese proteica e provas de turvação e floculação. O material hepático foi fixado em formol a 10% e submetido às seguintes técnicas: hematoxilina e eosina, tricrômica de Gomori, reticulina de Gomori e técnica de Luna e Ishack para canalículos biliares (40). Em 4 casos a técnica de Levaditi para pesquisas de leptospiros foi realizada.

Foram escolhidos exemplos típicos de biopsias hepáticas de hepatite a vírus em fase aguda, hepatite em regressão e em fase colestática, casos de hepatite biliar por obstrução extra-hepática, hepatite colangiolítica por drogas e casos de colestase intra-hepática, hepatites tóxicas, assim como exemplos de fígado normal, com vistas a se estabelecer diagnóstico diferencial histopatológico.

Analizados os diversos casos de leptospirose, juntamente com o material controle, os tipos lesionais foram estabelecidos sendo então o material do estudo separado por grau de lesões e uma comparação com o aspecto clínico-evolutivo assim como no que concerne ao aspecto funcional hepático realizado na época da biopsia com a finalidade de se estabelecer estudo correlativo clínico-laboratorial e histopatológico.

RESULTADOS

Análise e comentários dos dados de função hepática

1. Análise da icterícia no material estudado.

O aparecimento da icterícia pode ser bastante precoce no decurso das leptospiroses, podendo mesmo ser notada com menos de 48 horas de início dos sintomas, como assinalado em alguns casos. Em média aparece entre o 3.º e 5.º dias de doença.

É um elemento de valor diagnóstico, principalmente quando exhibe características clássicas de cúprica ou rubínica. Quando associada a sufusões hemorrágicas conjuntivais praticamente sela o diagnóstico de leptospirose. Icterícia com estas caracte-

ísticas clínicas esteve presente em cerca de 71% dos pacientes.

Devemos assinalar que após a metade ou fim da 2.^a semana, a característica rubínica pode regredir ou ser pouco evidente, desaparecendo assim, se o caso é analisado pela 1.^a vez nesta fase, um elemento de grande valor diagnóstico ao exame físico.

Pode atingir a intensidade máxima na 1.^a semana, no entanto a grande maioria dos pacientes exibiu o maior grau no decurso da 2.^a ou 3.^a semanas de doença. Esta época coincide com a mortalidade mais elevada no curso destas infecções, entretanto não há relação direta entre intensidade da icterícia e mortalidade. Por outro lado, a morte no decurso das formas anictéricas é muito rara. Em nossa opinião a icterícia deve ser encarada como um grau maior de patogenicidade da doença e como elemento prognóstico deve ser julgada em conjunto com outros dados clínicos e laboratoriais.

Os pacientes da série que tiveram evolução fatal tinham na época do óbito 25,2, 19,2 e 30 mg% de bilirrubinemia total. Desta mesma série, 6 apresentaram cifras acima de 30 mg% e nenhum óbito foi observado, fato que mostra que em realidade não há relação direta entre hiperbilirrubinemia e prognóstico.

A fração predominante foi sistematicamente a bilirrubina direta, apenas 1 caso (n.º 1) apresentou na 3.^a semana predomínio da indireta. Nossa experiência com material muito maior que o do presente estudo mostrou-nos que a fração predominante é sempre a da bilirrubina direta e que excepcionalmente a indireta pode predominar.

A regressão da icterícia de um modo geral é bastante lenta e progressiva. Nesta fase pode ocorrer elevação da bilirrubina em relação a níveis prévios, no entanto este fato é discreto e infrequente. A análise do comportamento gráfico das bilirrubinas demonstra bem estes fatos.

Nos pacientes 9, 11 e 14, a bilirrubina somente voltou a níveis normais após a 14.^a, 15.^a e 10.^a semanas, respectivamente (Quadro IX).

Em alguns pacientes nos quais utilizamos corticóides notamos uma queda nítida

e mais rápida das taxas de bilirrubina. Este fato foi nitidamente observado na paciente n.º 37. Esta capacidade de redução da icterícia nas leptospiroses por parte dos corticóides deve-se sem dúvida alguma à diminuição da colestase intra-hepática, fenômeno evidente nesta patologia.

Ramos Morales assinalou icterícia de variável intensidade em aproximadamente 50% dos casos e o tempo médio de aparecimento foi no 5.º dia em 65% dos pacientes e em torno do 7.º em 90%. Os valores mais altos de bilirrubina sérica foram observados dentro dos primeiros 7 dias após o aparecimento da icterícia em 80%. Esta persistiu em média 32 dias com limites extremos de 1 a 70 dias. Não foi assinalado prurido e a urina foi geralmente positiva para bile. Ligeira a moderada hepatomegalia foi encontrada em 70% dos casos. Este achado ocorreu com a mesma frequência nos casos com e sem icterícia. Fezes de coloração esbranquiçada foram observadas transitariamente em 4 dos casos icterícos. Demonstrou um aumento frequente na fração da bilirrubina de 1 min. Em seu trabalho o maior grau de disfunção hepática ocorreu em torno da 2.^a semana de doença, evidenciado pelos valores máximos de bilirrubina e pelas alterações na esterificação do colesterol. Evidência de disfunção hepática através dados laboratoriais foi assinalada em ambos, tanto icterícos como anictéricos. Finaliza o autor apontando que o mais importante fator na patogênese da icterícia nas leptospiroses é uma diminuição da capacidade funcional do fígado (34).

Austoni e Treu, em 7 pacientes com icterícia intensa acharam 16,4 mg% como valor máximo. Em 12 de forma leve e de média gravidade, o teor mais elevado foi de 6,1 e em 9 anictéricos, os resultados foram normais. (8).

Machado da Silva em estudo de bilirrubinas do soro de 23 pacientes em períodos diversos da doença, encontrou aumento em todos. Em 15 predominou a bilirrubina de reação direta e em 5 casos houve predomínio discreto da fração indireta. No entanto em 1 destes pacientes a diferença alcançou 10 mg de bilirrubina indireta para a direta com 6 dias de doença. Em 4 enfermos houve aumento idêntico de ambas frações. O aumento do referido pig-

QUADRO IX

Estudo funcional hepático — billirrubinemia total/direta (mg%)

Caso	Semanas de doença						
	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*
1		23 /16,8	25,2 /11,6				
2	21 /16,2	29,6 /23,2	29,6 /19,8	10,6 / 7,4	9 / 5,8	6,2 / 5	0,75/ 0,5
3			39,6 /24,8	7,8 / 5,0	5 / 3,1	2,2 / 1,55	5 / 3,1
4	4, 5/ 3,4	4,1 / 1,9	1,25/ 0,75				
5	6, 6/ 4,2	16,6 /10,8	19,2 /10,6				
6			22,4 /14	7 / 6,2	1,25/ 1,0		
7		8,28/ 6,0	2,5 / 1,9				
8		19,2 /11,4	9,8 / 5,0	2,5 / 1,25		1,25/ 1,0	
9		38 /21,6	50,6 /38,5	16 / 9,0	6,2 / 4,35	3,35/ 1,9	
10		13,8 /11,4	4,1 / 2,2	1,25/ 1,0			
11		11,2 / 6,8	4,1 / 2,2				
12		16,2 /13	9,4 / 6	4,1 / 2,8	1,25/ 1,0		
13		10,8 / 7,5	13,2 /10,6	11,2 / 8,2	10,6 / 7,8	8,0 / 6,0	
14			9,0 / 7,0	6,0 / 5,2		2,5 / 1,55	
15		4,35/ 3,6		1,25/ 0,75			
16		25,2 /17,2	21,6 /15	4,6 / 3,6			
17		36,6 /28,8	17,5 /12,5		0,91/ 0,56		
18		17,4 /11,8		1,25/ 1,0			
19		18 /12		5,0 / 3,5	3,1 / 1,9		
20			20,4 /12,8				
21		24 /17					
22		5,5 / 4,0			2,7 / 2,0		
23		0,7					
24	9,35/ 5,5	3,7 / 2,7	1,7 / 1,2				
25		18,5 /12,5		5,0 / 3,5			
26		30 /20			4,2 / 3,0		
27		7,0 / 5,0		2,3 / 1,6			
28		9,5 /6,5		2,0 / 1,5			
29			4,0 / 2,8		2,5 / 1,7		
30		40 /30		3,2 / 2,2		1,8 / 1,3	
31			37,5 /26,5		9,5 / 6,5	4,5 / 3,5	
32			5,4 / 4,6				
33			11,2 / 9,0	9,0 / 8,2	7,0 / 4,5		
34		21,5 /15		12,5 / 8,5	5,8 / 4,6	5,0 / 3,85	
35	0,8 / 0,4	0,5	0,75/ 0,5				
36	21,6 /17,2	30 /20					
37	19,2 /16,4	3,5 / 2,5	1,25/ 0,75	1,9 / 1,25	0,5 / 0,25		
38		0,5 / 0,25		0,75/ 0,5			
39		17,2 /12,4	10,6 / 8,2	3,6 / 1,9			
40			1,0 / 0,7	0,75/ 0,5			
41		13,6 /9,4	5,0 / 3,35				
42	5,0 / 3,5			1,2 / 0,9	1,0 / 0,75		

mento processou-se desde o 4.º dia de doença, geralmente demorando a retornar aos níveis normais (27).

Em trabalho prévio no qual assinalamos a icterícia em 14 casos, constatamos também que a fração predominante foi a direta e a intensidade mínima de bilirrubinemia foi de 2,5 e a máxima de 47,2 mg% (32).

San Juan e cols. em análise de 17 pacientes também assinalaram franco predomínio da fração direta (36).

Pereira da Silva e cols. em 16 pacientes encontram valores predominantes da fração direta sendo o mínimo de bilirrubinemia total assinalado de 2,6 e o máximo de 71,9 mg%. A duração da icterícia neste material apresentou tempo médio de 25 dias e o início ocorreu em torno do 6.º dia de doença (29).

Frizamos que uma percentagem grande de pacientes icterícios no decorrer da evolução clínica apresenta prurido às vezes muito intenso e esta queixa tem sido bastante freqüente em nossas observações.

2. Análise das transaminases

A elevação das transaminases é discreta, nunca atinge cifras elevadas como acontece nas hepatites infecciosas. Na maioria das vezes a TGP apresenta cifras superiores a TGO e em nenhuma ocasião encontramos cifras superiores a 250 u. No material analisado praticamente em 100% dos casos houve elevação discreta ou moderada nas dosagens destas enzimas. Em apenas 2 casos a TGP mostrou-se em níveis máximos da normalidade, porém a sua determinação só foi realizada em 1 ocasião.

Os valores não muito elevados estão em perfeita consonância com os achados histopatológicos desde que a necrose hepática não foi acentuada em nenhum caso.

Dos 4 pacientes anictéricos (casos 23, 35, 38 e 40) 2 apresentaram elevações significativas nos níveis de transaminases (casos 35 e 40).

O comportamento das transaminases nas leptospiroses tem sido bastante estudado por vários autores (19, 20, 29, 32, 36).

Pereira da Silva e cols. em análise de 16 pacientes encontram alterações em 12 ca-

racterizadas por elevações discretas, divergindo de nossa experiência na série deste autor houve moderado predomínio da TGO em 7 pacientes. (29).

As alterações nas transaminases do material analisado poderão ser melhor avaliadas no Quadro X.

3. Análise da fosfatase alcalina (Quadro XI)

Em 36 pacientes as cifras situaram-se acima dos limites superiores da normalidade, elevação acima de 20 u KA ocorreu em 16.

Elevações bem expressivas, isto é, acima de 30 u, indicando um componente obstrutivo, foram assinaladas 8 vezes.

A cifra máxima da fosfatase alcalina pode ser observada ao nível da 1.ª semana, no entanto seus valores mais elevados predominam em torno da 2.ª e 3.ª semanas. Fatos análogos aconteceram em relação ao comportamento das bilirrubinas, demonstrando um componente obstrutivo intra-hepático na gênese da icterícia. Existem no entanto alguns casos que revelam discrepâncias em relação ao comportamento da bilirrubina e fosfatase alcalina, como pode ser assinalado no caso 15 em que na 4.ª semana exibiu 27 u KA de fosfatase alcalina e estava praticamente com cifras normais de bilirrubina. Fatos semelhantes foram evidenciados nas formas anictéricas nas quais a fosfatase alcalina atingiu cifras de 20 e 30 u respectivamente (casos 23 e 35).

Chamamos a atenção para o fato de que, se alguns destes pacientes são hospitalizados ao fim da 2.ª ou 3.ª semana de doença, fase em que os fenômenos septicêmicos geralmente estão ausentes, houve regressão da congestão ocular e a icterícia perdeu sua característica coloração, tais casos poderão ser interpretados como portadores de icterícia obstrutiva face os dados de exame físico e laboratoriais. A história clínica deverá ser bem realizada no sentido de um diagnóstico diferencial e deverá conter perguntas relativas à caracterização de uma leptospirose.

Estes exemplos já foram por nós vividos e despertamos a atenção para que estas infecções sejam incluídas mais freqüente-

Q U A D R O X

Estudo funcional hepático — transaminases TGO/TGP (u. Karmen)

Caso	Semanas de doença						
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª
1		31,5/55	30 /51				
2	16 / 45	31,5/39	26 /49	26 /55	20 /55	40 /81	8,5/31,5
3			64 /102	30 /66	40 /89	36 /51	
4	155/112	20 /55	12 /31,5				
5		27 /50	33 /48				
6			26 /43	8,5/31,5	33 /51		
7		31 /74	33 /55				
8		30 /60	64 /129	40 /66		26 /60	
9		30 /59	26 /51	26 /59	40 /78	40 /81	
10		35 /62	36 /66	20 /43			
11		26 /59	40 /81				
12		95 /80	12 /35	20 /39			
13		75 /224	40 /74	12 /19	43 /59	40 /89	
14			40 /81	26 /55		26 /55	
15		46 /102		100/189			
16	45 / 45	21,5/43	20 /43	76/115			
17		57 /89					
18		100/159		26 /51	— /26		
19		— /90		— /60	20 /59		
20			30 /60				
21		— /40					
22		— /60			— /80		
23		— /40					
24	227/ 91	— /45					
25		— /100	— /30	— /60			
26		— /80			— /40		
27		— /60		— /45			
28		— /50		— /40			
29			— /180		— /40		
30		— /100		— /50		— /35	
31			— /60		— /50	— /40	
32			57 /102				
33			36 /66	50 /109	— /70		
34		— /60		— /50	30 /57	64 /115	
35	8,5/31,5	— /60	40 /81				
36	60 /122	30 /59					
37	26 / 51	31,5/66	21,5/35	28 /39	18 /31,5		
38		20 /43	38 /66	26 /47			
39		20 /41	— /100	68 /129			
40				95 /220			
41		20 /39	16 /35				
42	—/ 75			— /100	12 /39		

Q U A D R O X I

Estudo funcional hepático — fosfatase alcalina (u.K.A.)

Caso	Semanas de doença						
	1. ^a	2. ^a	3. ^a	4. ^a	5. ^a	6. ^a	7. ^a
1		44	14				
2		12	13	13	10	24	18
3			56	19	22	24	24
4		10	12				
5			8				
6						10	
7		6	20				
8		27	23	12		17	
9		9	43	43	40	23	
10		8,3	9	9			
11		15	13				
12		13	5	13			
13		15	29	18	15	36	
14			7	17		10	
15		17	48	27			
16		16	9	20			
17		55			25		
18		32		15			
19		30		13	17		
20			10				
21		13,5					
22		18			18		
23		20					
24	30		17				
25		12		10			
26		10			9		
27		13		15			
28		14		11			
29			12		13		
30		10		13		11	
31			15		20	12	
32			16				
33			16	21	15		
34		15		16	17	22	
35	30	15	21				
36	13	12					
37	37	13	12	10	11		
38		6		16			
39		21	20	19			
40			17	15			
41		14	12				
42	10			10	8		

QUADRO XII

Estudo funcional hepático — colesterol total (mg%)

Caso	Semanas de doença						
	1. ^a	2. ^a	3. ^a	4. ^a	5. ^a	6. ^a	7. ^a
1		271	295				
2		369	307	344	369	295	246
3			369	291	271	209	197
4		215	187				
5			344				
6			332				283
7			295				
8		223	308	307		308	
9		529	492	480	406	308	
10		244	344	308			
11		258	243				
12		283	258	234			
13		300	326	357	332	357	
14			400	418		280	
15		173		184			
16		381	320	320			
17		295					
18		258		369			
19			529		271		
20							
21		275					
24	150						
25		280					
26		300					
27		250					
29			200				
30		432					
32			369				
33			332	603			
34					332	320	
35	185	185	197				
36	357						
37	394	252	234	221	431		
38		135		209			
39		344	258	320			
40				221			
41		320	295				
42					234		

mente no diagnóstico diferencial das icterícias de origem parenquimatosa ou obstructiva (18, 32, 33).

Austoni achou valores baixos desta enzima, os quais podiam persistir até a convalescença (9).

Ramos Morales e cols. assinalam uma anormalidade em 5 de 30 pacientes ictericos e em 2 anictéricos (34).

Machado da Silva determinou-se em 12 pacientes e somente em 2 ocasiões encontrou elevação (27).

Rios Gonçalves e cols. em análise de 14 casos encontrou valores acima da norma-

lidade em 8 sendo o máximo assinalado de 26 u KA (32).

Pereira da Silva e cols. realizando em 13 pacientes a mesma análise, encontram uma pequena elevação da fosfatase alcalina em 3 (29).

4. Análise do colesterol (Quadro XII)

A dosagem do colesterol foi realizada em 38 pacientes. Em 27 as cifras foram elevadas. Em 13, valores superiores a 350 mg% foram obtidos. As cifras máximas são observadas em torno da 2.^a e 3.^a semanas

e correm de um modo geral paralelas a bilirrubina e a fosfatase alcalina. O valor máximo observado foi de 603 mg%.

Sua elevação em conjunto com as alterações da bilirrubina e da fosfatase alcalina demonstram que existe um nítido componente obstrutivo intra-hepático no aspecto funcional.

Do ponto de vista histofuncional existe na maioria das vezes uma perfeita harmonia desde que a colestase intra-hepática foi elemento importante nos achados de histopatologia.

Para Austoni o colesterol total manteve-se baixo (9), o mesmo fato ocorreu na série de Edelweiss (16).

Na experiência de Chinn e col. (13) e Ramos Morales (34) esteve dentro dos limites normais.

Machado da Silva em 12 encontrou um aumento em 5 casos sendo o valor máximo de 280 mg% (27).

San Juan e cols. em 17 casos encontrou elevação acima de 270 mg% em 10 sendo que em 3 a colesterolemia ultrapassou a 400 mg% (10).

5. *Análise da atividade protrombínica (Quadro XIII)*

Apenas 3 pacientes não realizaram atividade protrombínica. Em 22 foram obtidas cifras inferiores a 60%.

Nos casos nos quais dosagens semanais foram feitas (casos 2, 3, 8, 9, 13 e 16) os valores mínimos foram registrados em torno da 2.^a e 3.^a semanas. O valor mínimo obtido foi de 20%. Nos pacientes 2, 3, 4, 8, 9, 13 e 16 nos quais a vitamina K1 foi administrada não observamos resposta. Outros pacientes receberam a mesma medicação porém por falta de exames seriados próximos, não pudemos fazer uma apreciação real de sua resposta. Estes fatos estão de pleno acordo com outros assinalados em estudos prévios (32, 36).

Não há dúvida que algum grau de disfunção da célula hepática ocorre nesta patologia. Estes distúrbios ficam bem evidenciados não somente na baixa da atividade protrombínica que ocorreu praticamente em todos os doentes como na carência de resposta naqueles em que uma terapêutica foi instituída.

Em muitos casos analisados a queda da protrombina foi o elemento que não per-

mitiu que realizássemos a biopsia hepática em épocas mais recentes. Por outro lado a realização de biopsias em fases mais tardias da doença serviram para nos mostrar que lesões histológicas podem ser encontradas com história clínica datando de mais de 30 dias de doença. Na série, 14 casos fizeram biopsia hepática com mais de 1 mês do início dos sintomas e muitos deles evidenciavam alterações histológicas compatíveis com leptospirose (casos 6, 7, 8, 9, 12, 14, 20, 21, 22, 26, 30, 31, 34 e 37).

6. *Análise das proteínas totais e frações (Quadro XIV)*

Dos 27 pacientes que realizaram dosagem de proteinemia total, 15 apresentaram cifras inferiores a 6 g%. De 26 que realizaram dosagens de albumina sérica, 23 apresentaram níveis inferiores a 4 g% e alguns tiveram cifras bastante baixas.

Estes dados são também favoráveis ao fato de que um *deficit* da célula hepática ocorre nesta patologia.

O comportamento das globulinas revelou 9 pacientes com discreta elevação acima de 3 g%.

Machado da Silva em dosagens proteicas de 25 doentes, a exceção de um, encontrou baixa das albuminas e aumento das globulinas (27).

Em trabalho anterior (36) em que a proteinemia foi realizada em 15, hipoalbuminemia entre 1,83 e 3,40 e globulinemia acima de 2,5 foram encontradas em 10 casos.

7. *Análise da eletroforese proteica (Quadro XV)*

23 pacientes realizaram este exame. 6 tiveram cifras abaixo de 6 g% de proteinemia total, hipalbuminemia esteve em níveis inferiores a normalidade em todos os pacientes e em alguns houve marcada queda da albumina.

Comportamento das globulinas:

Análise de alfa 1 — 23 apresentaram cifras superiores a 0,3 g%.

Alfa 2 — todos os pacientes mostraram valores de alfa 2 superiores aos considerados normais e em 7 as cifras foram além de 1 g% (casos 8, 9, 10, 16, 36, 38 e 40).

Beta — 14 pacientes apresentaram valores superiores a 0,90 g%.

QUADRO XIII

Estudo funcional hepático — atividade protrombínica (%)

Caso	Semanas de doença						
	1. ^a	2. ^a	3. ^a	4. ^a	5. ^a	6. ^a	7. ^a
1			30				
2		60	55	60	55	50	80
3			30	35	45	65	
4		30	50				
6			30				40
7			40	60			
8		40	40	35	45		
9		50	20	35	50	50	
10		60		60			
11			50				
12		40			60		
13			40	60	50	60	
14			50	60			
15		60		100			
16		40	60	65			
17		38		59			
18				59			
19		72					
21		62				95	
22							
23			84				
24			63				
25		84					
26					72		
27		63					
28		38					
29				55			
30				48			
31						72	
32		84	92				
33				72			
34		72				72	
35	55						
36	84						
37			32		63		
38	55						
39		63					
41		100					
42		48					

Gama — 15 tiveram cifras superiores a 1,4 g%. Em 10 pacientes a eletroforese proteica foi realizada na 3.^a semana de doença e alterações deste exame podem ser notadas em prazo tão longo de até 2 meses após o início dos sintomas, como sucedeu com o caso 14. Embora não seja específica demonstra um *deficit* na síntese da albumina e elevações pronunciadas de alfa 2 e de gama globulinas.

Machado da Silva realizando eletroforese em 12 pacientes, encontrou baixa da albumina e elevação das globulinas, elemento constante foi o aumento da alfa 2; também assinalou um aumento da gama e beta

globulinas e em 6 elevação de alfa 1 (27).

San Juan em análise eletroforética de 10 pacientes registrou hiperglobulinemia em todos com aumento de alfa 1 em 2 ocasiões, alfa 2 em 3 e gama em 5 (36).

Análise das provas de turvação e floculação (Quadro XVI)

32 fizeram turvação do timol, floculação do timol, turvação do sulfato de zinco e reação da gamaglobulina. Em apenas 6 pacientes estas provas se mostraram negativas. Em 12 apresentaram poucas alterações e em 14 elas foram consideradas muito alteradas.

QUADRO XIV

Estudo funcional hepático — proteínas totais — g% (albumina e globulina)

Caso	Semanas de doença						
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª
1		4,0	6,8				
2		(1,9; 2,1)	(4,2; 2,6)				
3	5,9	6,8 (4,0; 2,8)		5,7 (3,4; 2,3)			5,1 (3,1; 2,0)
4			5,3 (2,7; 2,6)	5,7 (3,4; 3,3)	5,7 (2,9; 2,8)	5,9 (2,7; 3,2)	7,0 (4,2; 2,8)
5			5,7 (3,6; 2,1)				
6		5,8	5,5 (2,7; 2,8)				
7			7,2 (3,8; 3,4)	5,7 (2,7; 3,0)	5,7 (2,7; 3,0)		
8			6,3 (3,8; 2,5)				
9		7,2 (3,4; 3,8)	6,3 (3,8; 2,5)	6,8 (3,8; 3,0)		7,2 (4,2; 3,0)	
10		6,3 (4,2; 2,1)	5,5 (3,4; 2,1)	7,4 (4,2; 3,2)	6,8 (3,4; 3,4)		
11		7,0 (4,0; 3,0)	7,2 (4,2; 3,0)				
12		6,8 (3,8; 3,0)	7,2 (4,2; 3,0)				
13		4,2 (2,7; 1,5)	5,7 (3,1; 2,6)	6,1 (3,4; 2,7)			
14			6,5 (3,4; 3,1)	6,5 (3,4; 3,1)	5,7 (3,4; 2,3)	6,1 (3,4; 2,7)	
15			7,8 (4,7; 3,1)	5,5 (3,1; 2,4)			
16		6,3 (3,4; 2,7)		6,3 (3,2; 3,1)			
18		7,6 (4,0; 3,6;)	6,1 (2,9; 3,2)	6,3 (3,4; 2,9)			
19		5,1 (3,4; 1,7)					
20					7,6 (5,1; 2,5)		
21			6,3 (3,4; 2,9)				
35		5,3					
37	6,8 (3,8; 3,0)		6,8 (3,8; 3,0)				
38			5,7 (2,9; 2,8)	6,3 (2,9; 3,4)	6,3 (3,6; 2,7)		
39				6,3 (3,4; 2,9)			
40		6,5 (3,4; 3,1)	6,3 (3,6; 2,7)	6,8 (3,4; 3,4)			
41				5,9 (3,8; 2,1)			
42		5,5 (2,9; 2,6)	5,9 (3,4; 2,5)			7,2 (4,7; 2,5)	

As alterações mais importantes foram também assinaladas em torno da 2.^a e 3.^a semanas podendo no entanto tais alterações persistirem até a 5.^a semana de doença.

Machado da Silva comentando alterações em 24 pacientes que realizaram a cefalina colesterol, assinalou positividade de + em 3 casos e de ++ a +++ em 16, e em 4 a prova foi negativa (27).

Em 64 enfermos ictericos de Ramos-Morales e cols., esta reação mostrou-se anormal em 52 e em 14 dos 21 anictéricos (34).

A turvação do timol em 83 casos de Ramos-Morales se mostrou anormal em 7 (34).

Machado da Silva encontrou alterações nos 21 casos analisados (27).

Em relação a prova de Kunkel, Machado da Silva em 21 casos encontrou um aumento acentuado na 1.^a semana em 3, na 2.^a em 9 e mais tardiamente em 12 (27).

Ferreira da Silva e cols., em 15 pacientes nos quais realizam as provas de turvação e floculação, assinalam que na maioria dos

casos foram pouco alteradas e em apenas 3 foram consideradas bastante alteradas (29).

San Juan, em 17, encontrou dados inconsistentes e variados (36).

Análise da desidrogenase láctica

Em apenas 2 pacientes (casos 15 e 33) foram realizadas dosagens da desidrogenase láctica que se mostrou em níveis superiores da normalidade nas 2 ocasiões (738 u e 682 u).

Prova da bromossulfaleina

Realizada em 4 pacientes (casos 9, 14, 15, 16). O paciente n.º 9 realizou-a com 2 meses e meio de doença e o resultado foi normal. O de n.º 14 com 103 dias de doença, também com resultado normal. O de n.º 15 executou-a com 1 mês apenas de doença, época em que a bilirrubina estava em níveis normais, tendo apresentado discreto *deficit* na excreção ao fim de 45 minutos (12,5%). E por fim o de n.º 16 fez com 57 dias de doença sendo o resultado normal.

QUADRO XV

Estudo funcional hepático — Eletroforese de proteínas (g%)

Caso	Prot. tot.	Albu- mina	Globulinas				Semana de doença
			alfa 1	alfa 2	beta	gama	
1	4,2	0,95	0,40	0,75	0,70	1,40	3. ^a
2	5,1	1,58	0,43	0,81	0,65	1,63	3. ^a
3	4,9	1,46	0,33	0,73	0,76	1,62	3. ^a
7	7,6	3,26	0,30	0,76	1,03	1,15	3. ^a
8	6,8	2,16	0,48	1,24	1,08	1,84	3. ^a
9	5,9	2,22	0,58	1,05	0,72	1,33	2. ^a
10	6,8	1,92	0,53	1,10	1,07	2,18	3. ^a
11	6,3	2,24	0,50	0,91	0,85	1,80	2. ^a
12	5,1	2,09	0,42	0,82	0,64	1,13	2. ^a
13	6,5	2,83	0,42	0,90	1,12	1,23	3. ^a
	6,1	3,04	0,45	0,70	1,04	0,87	6. ^a
14	6,8	2,75	0,57	0,78	1,05	1,67	8. ^a
15	7,2	2,99	0,60	0,86	0,94	1,81	5. ^a
16	6,1	1,95	0,76	1,25	0,84	1,30	2. ^a
19	6,3	2,68	0,43	0,85	1,06	1,28	5. ^a
33	6,8	2,40	0,54	0,91	1,22	1,73	3. ^a
	6,8	3,12	0,50	0,83	0,78	1,57	6. ^a
34	6,1	2,27	0,45	0,67	1,01	1,70	5. ^a
35	6,3	2,45	0,63	1,34	0,97	1,41	1. ^a
37	6,1	1,55	0,52	1,03	0,85	2,15	4. ^a
	6,3	1,50	0,65	1,19	1,41	1,55	5. ^a
38	6,5	2,28	0,52	0,85	1,01	1,84	4. ^a
39	6,8	2,36	0,57	1,34	1,25	1,28	3. ^a
40	7,0	2,97	0,57	0,79	0,87	1,80	4. ^a
41	5,9	2,30	0,49	0,88	1,04	1,19	3. ^a
42	6,3	2,71	0,45	0,87	1,10	1,20	5. ^a

Q U A D R O X V I

Estudo funcional hepático — provas de turvação e floculação

Caso	Semanas de doença						
	1. ^a	2. ^a	3. ^a	4. ^a	5. ^a	6. ^a	7. ^a
1		++	++				
2	N	++	++	++	++	+	N
3			++	+	+	N	
4		+	N				
5		+	++				
6			+				
7		N	+				
8		++	+	N		N	
9		++	++	+	+	+	
10		+	+	N			
11		+	+				
12		++	++				
13			+		+		+
14			++	+		N	
15		+		N			
16		++	++	+			
17		++					
18		++					
19					+		
21		N					
22		+					
32			++				
33			+	+			
34					+	+	
35	N	N	N				
36	++						
37	++		+	+	N		
38		N		N			
39		++	++	+			
40				N			
41		+	+				
42					N		

Nota: N — normal, + — pouco alteradas, ++ — muito alteradas.

Análise e resultados da patologia

Foram encontradas lesões histopatológicas de intensidade e tipos variáveis em 38 casos, em 4 que correspondiam a forma anictérica da doença não foram evidenciadas lesões.

Em 10 casos as alterações histopatológicas foram consideradas discretas, em 15 moderadas e em 12 acentuadas.

Em todos os casos em que alterações foram descritas, houve lesões ao nível do centro do lóbulo hepático mais intensamente em torno das veias centro-lobulares, caracterizadas por tortuosidade das traves hepáticas com dissociação das fileiras hepatocitárias e presença de colestase, variando desde pigmento biliar intra-hepatocitário e intra-kupfferiano até a presença de trombos biliares esparsos ou freqüentes, com distorção do sistema canalicular e com a formação de divertículos canaliculares, fato bem caracterizado pela técnica para canaliculos biliares de Luna e Ishack (25).

Graus variáveis de degenerações hepatocitárias foram verificadas em todos os casos compreendendo, desde tumefação hidrópica, variação de volume e forma hepatocitária com degeneração hialina citoplasmática até a formação de corpúsculos hialinos tipo Councilman e hepatócitos atróficos, hialinos com núcleos hiperconrados,

Graus variáveis de degenerações hepatocitárias foram verificadas em todos os casos compreendendo, desde tumefação hidrópica, variação de volume e forma hepatocitária com degeneração hialina citoplasmática até a formação de corpúsculos hialinos tipo Councilman e hepatócitos atróficos, hialinos com núcleos hiperconrados,

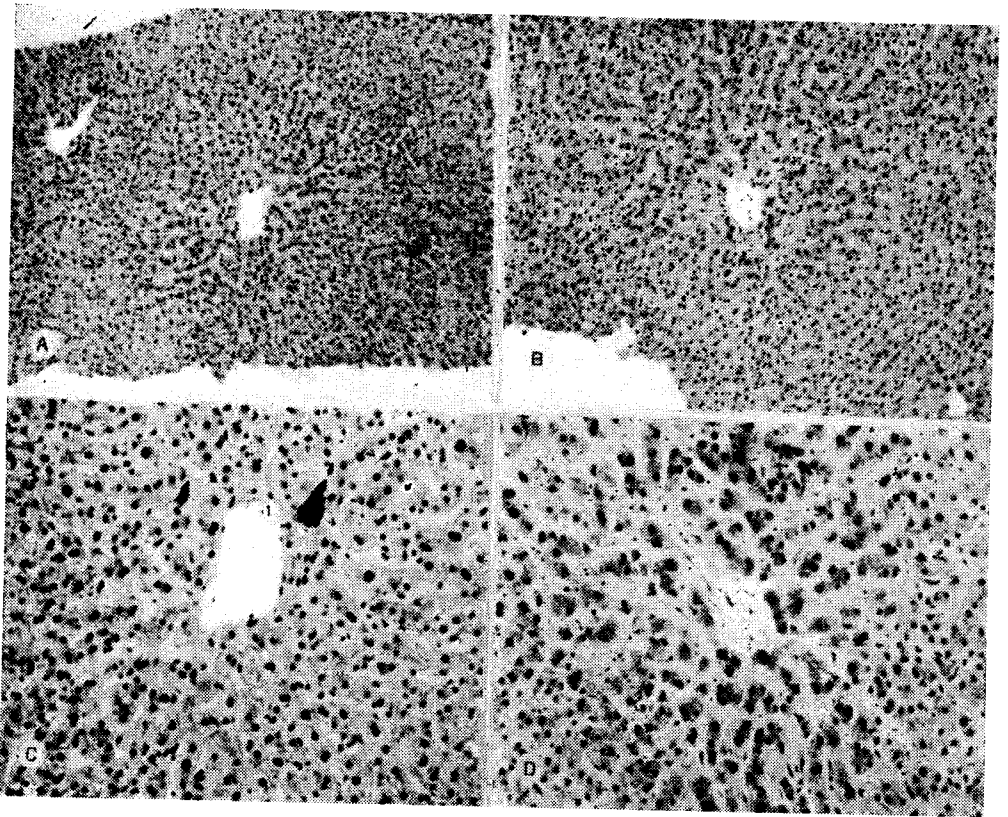


FIGURA 1 — Em A, B e C, material obtido por punção biópsica hepática onde se nota localização centrolobular da lesão com dilatação veno-sinusoidal e desarranjo das travess hepáticas. Em D, material obtido por necropsia, notando-se a mesma lesão centrolobular, com grande acentuação da dissociação das fileiras hepatocitárias. (H.E. pequeno e médio aumentos.)

irregulares ou mesmo picnóticos. Na grande maioria dos casos, sobretudo nas lesões ditas acentuadas, verificava-se regeneração hepatocitária, percebendo-se hepatócitos com 2 núcleos, com hiperromasia e hipertrofia nuclear, ao lado de basofilia relativa citoplasmática. As células de Kupffer além de apresentarem-se fagocitando pigmento biliar, exibiam hipertrofia e hiperplasia em graus de intensidade variável. Com certa freqüência as veias e os sinusóides centro-lobulares encontravam-se dilatados ou algo congestionados, acompanhando em intensidade a dissociação trabecular. Focos de infiltrado inflamatório mononuclear são geralmente verificados não correspondendo contudo à quantidade apreciáveis. Em muitos casos encontramos o espaço de Disse dilatado contendo material amorfo eosinófilo de permeio a raros elementos inflamatórios constituídos de mono ou de polimorfonucleares. A periferia do lóbulo hepático encontra-se geralmente preservada contrastando com o centro do lóbulo o que pode ser verificado tanto com a visão panorâmica do preparado histológico como através do estudo do arcabouço reticular hepático como sobretudo pela ausência de alterações na rede canalicular biliar em nítido contraste com o centro do lóbulo. Por sua vez os espaços porta participam pouco do processo, notando-se discreto infiltrado mononuclear, com raros neutrófilos e ausência de proliferação de ductulos perilobulares ou de ductos portais, não se encontrando colestase a este nível (Fig. 1, 2, 3, 4).

Comparando-se estes aspectos histológicos com o material controle, devemos considerar a possibilidade de sua semelhança com quadros de hepatite a vírus em fase colestática, com as hepatites tóxicas ou por drogas ou sobretudo com as colestases intra-hepáticas em que há "estagnação biliar centro-lobular". Não consideramos difícil a diferenciação com os aspectos da hepatite biliar com colangite por obstrução extra-hepática devido a intensidade colestática e a participação portal e da periferia do lóbulo neste processo. Nos casos de hepatite a vírus em fase colestática, podemos fazer sua diferenciação pela verificação aqui de um componente mais difuso com menor predomínio centro-lobular e alterações parenquimatosas mais acentuadas. Nas colestases intra-hepáticas das hepati-

tes colangiolicas por drogas, torna-se mais difícil a diferenciação com o quadro histológico da hepatite colestática centro-lobular das leptospiroses desde que a estagnação biliar centro-lobular nas primeiras é um fenômeno importante. Consideramos como fator importante de diferenciação entre as mesmas, a preponderância centro-lobular da dissociação das traves hepáticas e da dilatação venosinuosoidal, bem como o componente parenquimatoso mais característico no aspecto das leptospiroses do que naqueles das hepatites por drogas.

A complexidade e a interpretação fisiopatológica da colestase fazem com que freqüentemente múltiplos elementos sejam evocados para sua patogênese assim como em sua etiologia (30).

Evidentemente que nos casos de maior dificuldade devemos lançar mão do quadro clínico-laboratorial confrontando-o com os achados histológicos, o que na nossa experiência tem funcionado com perfeito sucesso.

Do ponto de vista histopatológico os danos hepáticos ocasionados pelas leptospiroses podem ser englobados como quadro lesional de colestase intra-hepática com alterações canaliculares e componente parenquimatoso de localização caracteristicamente centro-lobular, o que nos permite denominá-lo de *hepatite colestática centro-lobular*.

Louçados na comparação entre os aspectos histológicos e o quadro clínico-laboratorial verificando, de um lado que o componente obstrutivo percebido pelas provas de função hepática e do outro lado as alterações colestáticas-canaliculares do quadro histológico, somos de opinião de que o componente obstrutivo intra-hepático é sem dúvida alguma um elemento importante na gênese da icterícia no curso das leptospiroses. Existe também um componente parenquimatoso histologicamente comprovado e também já verificado através estudos de microscopia eletrônica (10, 11, 12) e tais alterações descritas no pólo sinusoidal do hepatócito e ao nível da célula hepática no que concerne a conjugação e a captação da bilirrubina são elementos que também contribuem para a icterícia. Estes mesmos autores (10, 11, 12) descrevem alterações importantes nas mi-

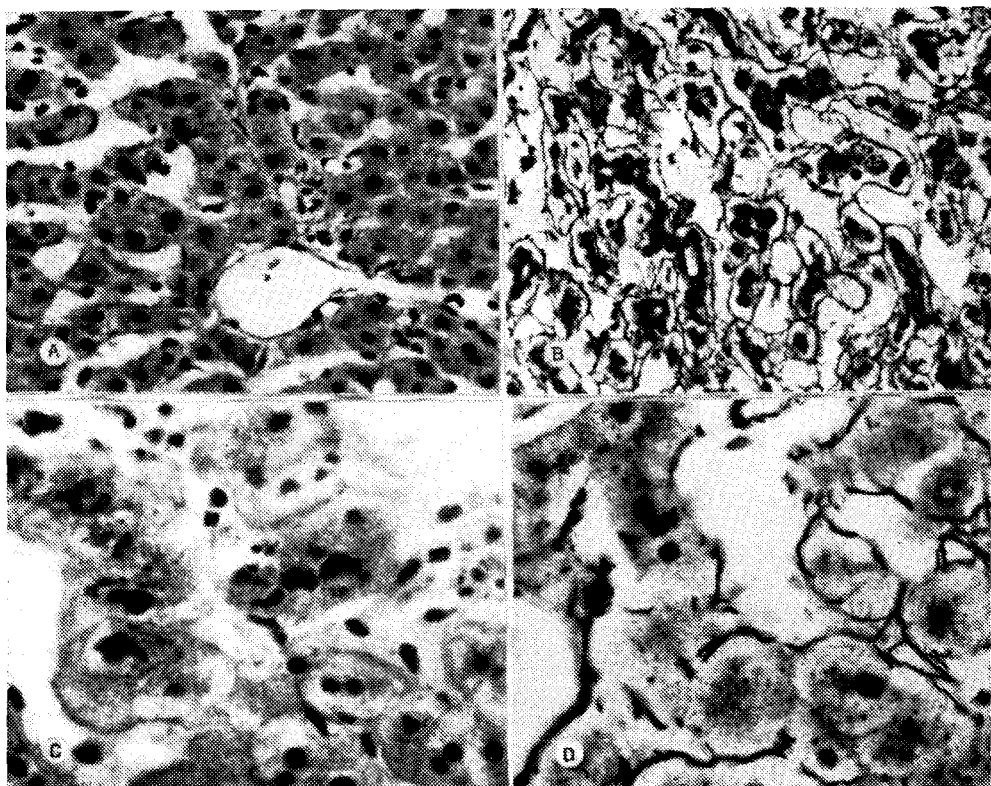


FIGURA 2 — Aspectos da dilatação sinusoidal e da dissociação trabecular. Notar em C colestase intra-hepatocitária e trombos billares. (A e C — H.E. médio e grande aumentos. Em B e D médio e grande aumentos — Reticulina de Gomori.)

crovilosidades do polo excretor da célula hepática, assim considerando que a excreção biliar prejudicada pelo sistema canalicular alterado e levando em conta todos estes elementos, poderíamos justificar:

1. Aumento da bilirrubina indireta por deficiência de captação ao nível do polo sinusoidal assim como defeito de conjugação ao nível da intimidade do hepatócito.

2. Aumento da bilirrubina direta, da fosfatase alcalina e do colesterol que traduziriam quadro obstrutivo laboratorial em consequência de lesões situadas ao nível do

polo excretor da célula hepática e por alterações do sistema biliar canalicular com colestase intra-hepática.

Tais fatos permitem-nos considerar como fator primordial na gênese da icterícia nas leptospiroses o componente obstrutivo intra-hepático aliado a alterações funcionais do hepatócito. Desde que a necrose hepática é insignificante, elevações acentuadas das transaminases não seriam de se esperar. É provável que algum grau de hemólise também contribua para a gênese da icterícia, assim com alterações na função renal.

TABELA I

L E P T O S P I R O S E
HEPATITE COLESTÁTICA CENTROLOBULAR

Relação entre Histopatologia hepática e Provas funcionais

LESÕES DISCRETAS — 13 CASOS —	LESÕES MODE- RADAS — 15 CASOS —	LESÕES ACEN- TUADAS — 11 CASOS —	PROVAS NA OCA- SIÃO DA BIÓPSIA
2,0 — 0,5 Média = 1,3	5,0 — 1,2 Média = 3,1	30,0 — 5,0 Média = 12,1	BILIRRUBINA TOTAL
25 — 10 Média = 15	20 — 10 Média = 14	22 — 12 Média = 14	FOSFATASE ALCA- LINA K. A.
431 — 197 Média = 258	344 — 173 Média = 291	369 — 271 Média = 325	COLESTEROL
95 — 12 Média = 34	76 — 26 Média = 43	64 — 16 Média = 35	T. G. O.
220 — 26 Média = 52	129 — 35 Média = 65	115 — 35 Média = 65	T. G. P.
63 — 50 Média = 61	72 — 40 Média = 57	100 — 30 Média = 67	ATIVIDADE PROTROMBÍNICA
3,8 — 1,5 Média = 2,8	3,4 — 1,9 Média = 3,0	5,1 — 0,9 Média = 2,5	ALBUMINA
2,7 — 1,8 Média = 2,0	3,0 — 1,1 Média = 2,0	2,5 — 1,1 Média = 1,9	GLOBULINA
=	+	++	PROVAS DE FLOCULAÇÃO E TURVAÇÃO

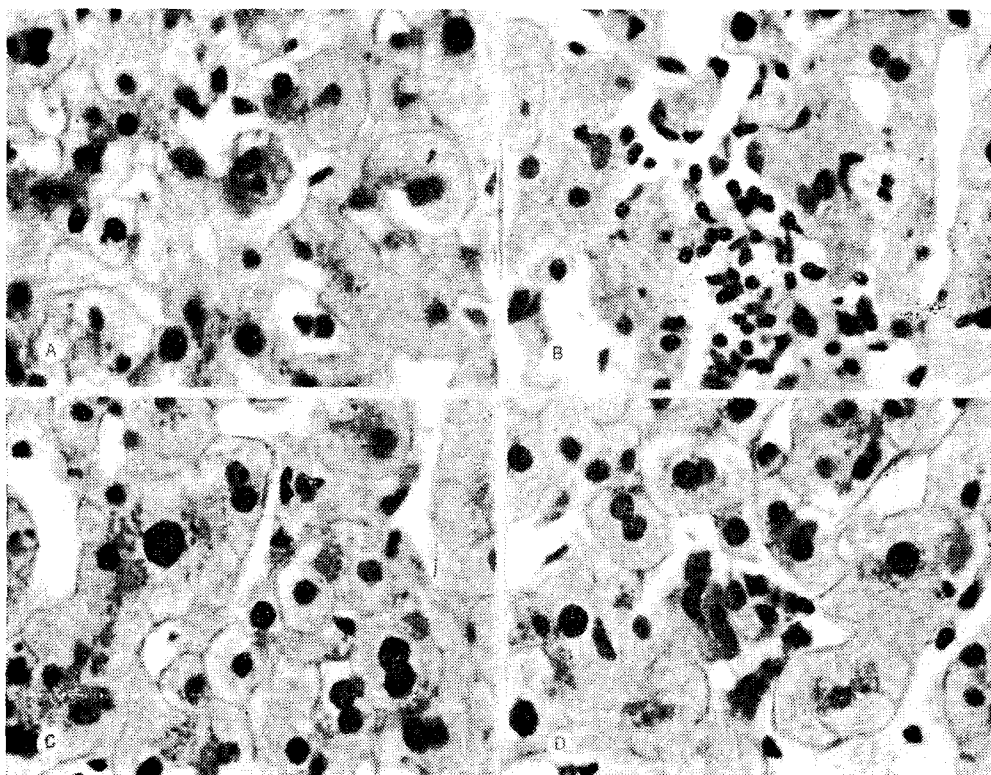


FIGURA 3 — A — Degeneração hidrópica e hialina de hepatócitos. B — Infiltrado inflamatório focal. C — Regeneração hepatocelular. D — Proliferação Kupfferiana com hipertrofia e fagocitose de pigmento biliar em células de Kupffer. (H.E. grande aumento.)

TABELA II

HEPATITE COLESTÁTICA CENTRO-LOBULAR

Análise histopatológica de 42 casos de leptospirose

TIPOS DE LESÕES	SEM LESÕES 4 casos* 9,5%	LESÕES DISCRETAS 10 casos 23%	LESÕES MODERADAS 15 casos 35%	LESÕES ACENTUADAS 12 casos 32,5%
Colestase	0	100%	100%	100%
Localização centro-lobular	0	100%	100%	100%
Dissociação trabecular	0	100%	100%	100%
Degeneração hepatocitária	0	100%	100%	100%
Regeneração hepatocitária	0	64%	73%	100%
Proliferação kupfferiana	0	50%	68%	100%
Dilatação veno-sinusoidal	0	67%	73%	80%
Infiltrado inflamatório portal	0	60%	72%	80%
Infiltrado inflamatório focal	0	50%	67%	78%

* Formas anictéricas da doença.

Na tabela I considerações em relação entre aspectos histopatológicos e provas funcionais são apresentadas assim como uma classificação das lesões.

Na tabela II uma classificação geral das lesões histológicas é realizada onde podemos notar que lesões estão ausentes nas formas anictéricas e que nas formas ditas discretas, moderadas e acentuadas a localização centro-lobular da lesão, a colestase, dissociação trabecular e a degeneração hepatocitária estiveram presentes em 100% dos casos.

DISCUSSÃO

A patogenia das leptospiroses continua sendo um campo aberto aos pesquisadores desde que grande parte das manifestações clínicas não encontram uma correlação nas características biológicas das leptospiroses assim como os aspectos anatómicos de amostras de biopsia ou necropsia. Os mecanismos dos danos tissulares nestas infec-

ções permanecem ainda quase que totalmente desconhecidos (3, 4, 5, 10, 11, 12, 22, 35, 37).

Imamura (22) relatou a presença de uma toxina capaz de produzir necrose cutânea.

Stavitsky (38) em estudos sobre a patogenia das leptospiroses não confirmou a presença de toxinas assim como Arean e cols., que também não foram capazes de demonstrar a elaboração por parte das leptospiroses de endo ou exo toxinas. Encontraram os últimos autores evidências de que extratos de órgão de animais sacrificados durante a fase febril possuem muitas das propriedades das endotoxinas (6).

Existe também evidência de que certas cepas de leptospiroses elaboram substâncias hemolíticas em culturas (35).

Estudos histoquímicos têm sido realizados com a finalidade de se conhecer a natureza dos danos celulares nas leptospiroses.

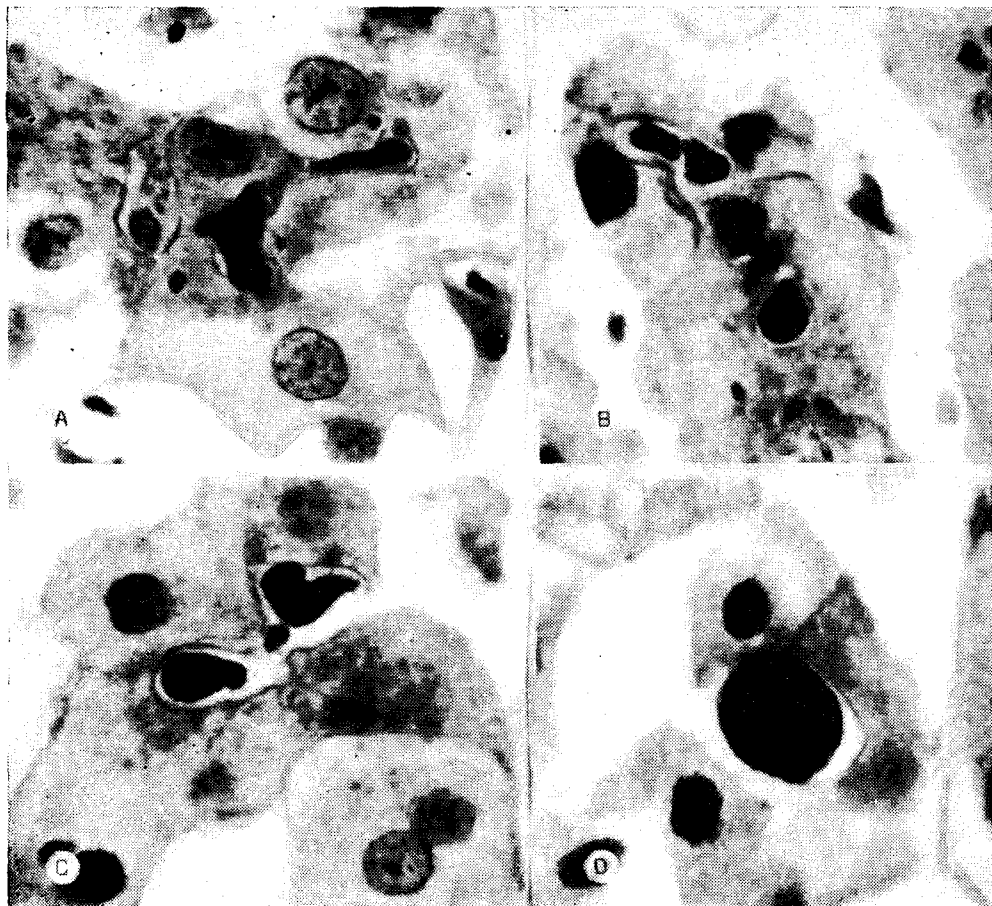


FIGURA 4 — Detalhes da colestase centrilobular, evidenciando distorção canalicular com formação de divertículos e de trombos de volumes variáveis (Técnica de Luna e Ishack para canaliculos biliares. Imersão.)

Arean e Henry encontraram uma pronunciada diminuição em sistemas enzimáticos, particularmente das desidrogenases (3) nos rins e fígado, sendo que neste último somente as desidrogenases succínica e isocítrica estavam marcadamente diminuídas.

Brito fez determinações bioquímicas em rins biopsiados que evidenciaram uma diminuição da atividade enzimática, particularmente das fosfatases ácidas e alcalina e da succinodesidrogenase (11, 12). Se a toxina ou toxinas agem diretamente sobre as células ou se seu mecanismo de ação é primariamente sobre os capilares com diminuição de oxigênio para os elementos celulares, são possibilidades bastante válidas no entanto ainda carecem de melhores demonstrações (12).

Brito tem assinalado não somente lesões de membrana celular mas também do citoplasma, onde se podem notar vacúolos autofágicos que indicam comprometimento celular. Tem demonstrado além disso alterações capilares no decurso da patologia das leptospiroses (12).

Sefer e Comby (14) isolaram a partir de células de leptospiroses uma fração glicolípido-poli-peptídica tendo as características de uma endotoxina levantando assim a possibilidade de uma ação tóxica responsável em parte pelas lesões observadas. O caráter difuso das alterações encontradas na patologia poderiam ter uma explicação como consequência dos distúrbios hemodinâmicos e hemorrágicos.

As hemorragias podem ser o resultado do aumento da permeabilidade capilar induzidas por alterações na parede vascular que podem ser nitidamente visualizadas através microscopia eletrônica em patologia experimental (10, 11).

Alterações da coagulação intravascular foram também discutidas como mecanismo patogênico da doença (4, 5).

Parece-nos que uma ação direta tóxica explicaria bem o quadro clínico assim como os achados de patologia; no entanto os elementos envolvidos na fisiopatologia da doença devem ainda ser melhor caracterizados do ponto de vista experimental.

Klatskin (23) sugeriu que existe no parênquima hepático, apesar de aparentemente intacto, um distúrbio na excreção da bilirrubina.

Thiel considerando a pequena degeneração hepatocelular em contraste às vezes com a intensidade da icterícia e aumento da bilirrubina indireta em certos casos, sugere a hemólise como causa principal da icterícia e dá ênfase ao que afirma chamando a atenção de que raramente o paciente falece de insuficiência hepática em virtude da falta de lesões degenerativas ao nível do fígado (40).

Ramos-Morales e cols. (34) em análise de 235 casos chegaram à conclusão de que a hemólise não é um fator importante no mecanismo da icterícia pois não constataram relação entre causa e efeito, assim é que severa hiperbilirrubinemia surgiu sem alterações na série vermelha. Demonstraram também neste estudo evidência de disfunção hepática nos pacientes ictericos e anictéricos, fatos assinalados no material por nós apresentado. Valorizaram ainda a obstrução biliar intra-hepática e discutiram o papel da insuficiência renal na manutenção da hiperbilirrubinemia. Quanto à hemólise como causa de icterícia achamos que é um elemento secundário (32, 34, 36).

Chinn e cols. (13), Austoni e Treu (8), Arean (5), Edwards (19), Machado da Silva (27) e Pereira da Silva e cols., (29) advoam a origem hepática da icterícia.

Ashe, baseado em evidências histológicas, acredita numa hepatite como causa fundamental e assinala como fatores secundários a hemólise e a obstrução biliar intra-hepática (7).

Austroni e Treu (8) em estudo clínico, hematológico, bioquímico e histopatológico defendem o dano celular hepático como mecanismos mais importantes da icterícia; secundariamente estariam os fatores hemolítico e colestático.

Estudos de microscopia eletrônica realizados por Brito (11, 12) demonstram alterações nas microvilosidades dos canaliculos biliares. Além disso, as células hepáticas mostravam alterações mitocondriais e depleção dos grânulos de glicogênio e de ribonucleína. Finaliza sugerindo que o metabolismo da bilirrubina está perturbado na captação (injúria do polo sinusoidal), conjugação (depleção dos grânulos de ribonucleína) e excreção (patologia mitocondrial e de dutos biliares) com a predominância da última fase.

Alterações na microscopia eletrônica foram também assinaladas por Sandborn, Côté e Viallet (37).

Em resumo diríamos que os principais fatores responsáveis pela icterícia são *deficit* funcional da célula hepática, alterações importantes na excreção da bilirrubina, colestase intra-hepática e que a hemólise seria um fator secundário assim como a insuficiência renal.

A necrose hepática do ponto de vista funcional é sempre pouco expressiva encontrando correspondência com o quadro histológico de necrose hepática pouco apreciável.

Não há dúvida de que o *deficit* funcional por parte da célula hepática é marcante e é expresso por hipoalbuminemia às vezes acentuada e queda da atividade protrombínica sem resposta à administração da vitamina K1, embora trabalhos prévios tenham demonstrado o inverso (34).

Apesar destes pacientes exibirem icterícia apreciável em muitas ocasiões e de exibirem alterações funcionais bioquímicas, salientamos que não falecem de insuficiência hepática aguda como ocorre nas hepatites infecciosas ou tóxicas a não ser que tenham uma hepatopatia prévia. Tal afirmativa baseia-se no fato de que torpor ou coma vigil são achados relativamente comuns nas formas severas de leptospirose, no entanto as características do coma hepático não são freqüentemente observadas. Até o presente momento pelo que observamos esta forma de hepatopatia regride sem sinais de sequelas ou de evolução para cronicidade.

Koppisch e Bond em material de necropsia de 13 casos descreveram a presença de numerosos hepatócitos binucleados, aumento das células de Kupffer, dissociação das trabéculas hepáticas, tumefação turva das células do parênquima, variação no tamanho dos núcleos e presença de bile nos canaliculos. A necrose hepática em seu material não foi importante (24).

Ichinose e cols. em estudo de 6 casos de evolução fatal notaram que a estrutura lobular era bem preservada, ocasionais trombos biliares eram vistos nos canaliculos localizados nas áreas centro-lobulares e pigmento biliar estava presente no citoplasma das células hepáticas nas mesmas áreas. Células binucleadas eram freqüentes e oca-

sionalmente multinucleadas sugerindo regeneração hepática recente. Mitose foi presente e abundante em 1 caso, dissociação das células hepáticas esteve presente em 2 casos. Vários graus de alteração edematosa nos espaços porta e nos espaços peri-sinusoidais de Disse foram observados. Colangite de intensidade média era aparente, principalmente ao redor dos lóbulos demonstrando pigmento biliar. Alterações degenerativas em células hepáticas nas áreas centrais assim como isoladas em outras partes do lóbulo foram mínimas. Leptospiras foram achadas em todos os casos em cortes corados pela prata; o autor não considerou as alterações hepáticas específicas (21).

Arean, em estudo de 33 casos fatais, demonstrou que a alteração mais característica foi a desorganização das células hepáticas. As células do parênquima variaram em tamanho e forma; algumas eram encolhidas com o citoplasma profundamente eosinofílico, o contorno da célula irregular e picnose. Outras eram aumentadas e poliédricas com abundante grânulos basófilos. Grande número de células bi, tri e multinucleadas foram assinaladas. Figuras de mitose eram exuberantes e pigmento biliar moderado foi notado no citoplasma das células hepáticas ao redor da zona central em 6 casos. Hiperplasia das células de Kupffer e eritrofagocitose foram descritas. Os sinusóides eram congestos e hemorragias difusas ou focais foram vistas. Assinalou ainda alterações ao nível dos espaços de Disse assim como presença de estruturas acidófilas, irregulares, lembrando os corpúsculos de Councilman. Tampão de bile entupindo os canaliculos que continham cilindros biliares foi detectado em 5 pacientes mais marcadamente na periferia dos lóbulos.

Em 4 pacientes as lesões consistiram de miríades de focos necróticos distribuídos ao acaso. Havia colapso e fragmentação das fibras de reticulina. Interessante é que em 5 pacientes não foram constatadas alterações histológicas a não ser edema intersticial, congestão e hemorragias focais. É de se ressaltar que todos os casos analisados por Arean estavam icterícos na época da necropsia (5).

Estranhamos a ausência de achados histopatológicos mais convincentes desde que

em experiência de autópsia e em achados de biopsias algumas realizadas em fase bem tardia da doença, temos encontrado em muitos casos dados compatíveis com hepatite colestática centro-lobular (32, 33, 34, 36).

Machado da Silva em 3 biopsias hepáticas realizadas em períodos evolutivos diferentes, encontrou colestase intra-hepática em 1, células hepáticas com pigmento biliar no citoplasma em 2, preservação da estrutura lobular em todos e espaços-porta normais. Não foram visualizados trombos biliares (27).

Alves Meira (2) em análise histológica de estudos experimentais em cães demonstrou que as alterações hepáticas são caracterizadas por destrabeculação dos hepatócitos que muitas vezes são multinucleados e ocasionalmente com figuras de mitose. Nos cães estudados observou ainda intensa hiperplasia reticulo-endotelial e discreto infiltrado inflamatório crônico no espaço portal. Esteatose das células hepáticas frequentemente multinucleadas foi observada nos casos menos severos.

A nossa experiência como demonstrada no trabalho entra em desacordo com o que tem sido descrito na literatura por Brito, Dotti e Ostertag (12, 15, 28), desde que temos encontrado dissociação trabecular, colestase predominantemente centro-lobular, trombos biliares no interior dos canaliculos, estase biliar hepatocitária, alterações hepatocelulares degenerativas associadas a regeneração. Aquêles autores comentam que estas alterações estão ausentes em biopsias hepáticas a não ser em fases terminais ou durante o período de maior agudização da doença.

Ostertag descreveu alterações hepáticas em biopsias caracterizadas pela presença de exsudato sero-sanguinolento nos espaços de Disse, proliferação dos endotélis capilares, hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer (28).

Comby focalizando dados de histopatologia obtidos de autópsia de 10 pacientes encontrou arquitetura trabecular deslocada em 2 nos quais a evolução foi mais rápida. Os hepatócitos estão isolados, arredondados, com o citoplasma retraído, acidófilo ou granuloso e os núcleos quase em picnose. Nestes 2 casos não foram notadas mi-

tosos ou sobrecarga biliar. Na maioria das vezes a estrutura é conservada mas constata-se uma importante dilatação dos sistemas porta e supra-hepático. Os sinusóides estão dilatados e congestionados mais nitidamente nas regiões centro-lobulares. Mitoses frequentes foram descritas em 3 casos. A sobrecarga biliar é usual e a presença de pequenos trombos uma constante. As células de Kupffer quase sempre mobilizadas e os infiltrados com células mononucleares sempre discretos sem aumento do colágeno (14).

Guedes (29) baseado em 5 casos de necropsia refere ser a destrabeculação hepática o achado mais freqüente, encontrando-se os elementos celulares nobres desordenados dentro do lóbulo. Encontrou também com freqüência atrofia isolada dos hepatócitos mais evidente em torno da veia centro-lobular. Outros achados assinalados são espaços de Disse com líquido de edema, hipertrofia das células de Kupffer contendo em alguns casos pigmento pardo-amarelado em seu citoplasma e espaços-porta exibindo infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário.

Duarte (32), em estudo de 5 casos de biopsia e 2 de necropsia, descreveu alterações significativas e caracteristicamente situadas ao nível do centro dos lóbulos e mais intensamente em torno das veias centro-lobulares, com dissociação trabecular intensa, dilatação sinusoidal, alterações hepatocelulares degenerativas associadas a regeneração hepatocitária e Kupfferiana. Como dados ainda importantes encontrou trombos biliares no interior dos canaliculos, estase biliar hepatocitária, colestase predominantemente centro-lobular, denominando ao quadro assim composto de hepatite colestática centro-lobular (32, 36).

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

1. O quadro histológico hepático das leptospiroses é o de uma hepatite colestática centro-lobular.
2. Existem alterações histológicas características que correlacionadas com a clínica e o laboratório permitem firmar o diagnóstico mesmo em presença de soro-aglutinações negativas.

3. A biopsia hepática é importante e fornece elementos capazes de diferenciar o aspecto histológico com o de outras hepatopatias que levam ao aparecimento de colestase intra-hepática.
4. O estudo correlativo clínico-laboratorial-histopatológico permite a explicação da icterícia nas leptospiroses, considerando as alterações do polo excretor hepatocitário ao lado das modificações da rede biliar canalicular propiciadoras de colestase intra-hepática como as alterações mais importantes para a gênese da icterícia.
5. Alterações funcionais importantes são também evidenciadas e concorrem com destaque para a origem da icterícia e estas alterações estariam perturbadas principalmente na fase da captação e da conjugação da bilirrubina.
6. Ao que parece a hemólise é um fator secundário não ocupando em nosso material lugar de destaque.
7. As lesões histológicas hepáticas podem perdurar por mais de 30 dias após o início dos sintomas e serem ainda bastante típicas da doença.
8. Nas formas anictéricas ocorrem transtornos funcionais sem alterações histopatológicas expressivas.
9. As lesões histológicas mais importantes são a localização centro-lobular da lesão, a dissociação das trabéculas, a colestase e a degeneração hepatocitária.
10. A doença hepática não evolue para alterações crônicas.
11. Raramente os pacientes falecem de verdadeiro coma hepático.
12. A presença de leptospiroses em biopsias ou mesmo em autópsias não foi detectada em nenhuma ocasião provavelmente em consequência do uso de antibióticos no tratamento da infecção.
13. A necrose hepática do ponto de vista funcional e histopatológico não é expressiva.
14. A biopsia hepática em nossa experiência é um procedimento inócua desde que realizada com cuidados especiais; em nenhuma ocasião complicações surgiram.

SUMMARY

The authors call attention to the epidemic-endemic character of Leptospirosis occurring in the city-state of Guanabara (Rio de Janeiro — Brazil) and its surroundings.

They lay down data concerning both the severity of the infection and the poor knowledge of the anicteric form of the disease.

They further emphasize the digestive manifestations of Leptospirosis as well as the importance of inserting this condition in the differential diagnosis of the "surgical-abdomen", chiefly when jaundice is also present.

They regard such findings as anuric acute renal failure, digestive tract hemorrhages, convulsions and/or shock as valuable indications of a very poor prognosis.

Among the digestive manifestations of the disease, the authors have specially stressed hepatic involvement and of course, jaundice.

The presenting material is made up of 42 cases of Leptospirosis, which have been thoroughly studied both from a functional and a histopathological standpoint. The material was obtained through biopsy-puncture except for 3 cases, which were autopsied.

The deepest jaundice was found about the 2nd and 3rd weeks in the course of the disease and the prevalent fraction of the hyperbilirubinemia was the "direct one".

Fairly high serum alkaline phosphatase and cholesterol, side by side with severe hyperbilirubinemia, occurring at the 2nd and 3rd weeks in the course of the disease gave clue to the presence of an important obstructive component, which proved to be the fact through the histopathological findings. In no instance have the transaminase levels exceeded 250 Karmen units. No important hepatic necrosis was found in any of the histopathological specimens examined.

Prothrombinic activity less than 60% was found in 22 patients and those who were given vit. K1 showed no response whatsoever.

The chief protein electrophoretic changes found in 26 patients were as follows: hypoalbuminemia and high alpha-2 fraction in all of them; beta-fraction over 0.90 g% in 14 patients; gamma-fraction over 1.4 g% in 15 patients.

Both the flocculation and turbidity tests showed fairly significant changes in 14 patients. The chief pathological changes found were: predominance of centro-lobular lesions, trabecular derangement, cholestasis, degenerative as well as regenerative changes of the main liver cells, and, hyperplasia of Kupffer cells. Such findings can be obtained in patients after a period of 30 days from the initial symptoms.

Finally, the authors analyse the pathogenical features of the disease as well as the physiopathology of hepatic lesions in the course of Leptospirosis.

BIBLIOGRAFIA

1. ALSTON, J.M. and BROOM, J.C. — Leptospirosis in man and animals, Edinburgh, E. and S. Livingstone, L.T.D. p. 376, 1958.
2. ALVES MEIRA, D. — Alterações cardíacas na leptospirose experimental do cão. Estudo eletrocardiográfico, anatomopatológico e sua importância na interpretação da patogenia da doença. São Paulo, 1967. Tese.
3. AREAN, V.M. and HENRY, J.B. — Studies on the pathogenesis of leptospirosis. IV. The behavior of transaminases and oxidative enzymes in experimental leptospirosis: a histochemical and biochemical assay. Am. J. Trop. Med. 13: 430, 1946.
4. AREAN, V.M. — Studies on the pathogenesis of leptospirosis. II. A clinicopathologic evaluation of hepatic and renal function in experimental leptospiral infection. Lab. Invest. 11: 273, 1962.
5. AREAN, V.M. — The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). Am. J. Path. 40: 393, 1962.
6. AREAN, V.M.; SARASIN, G. & GREER, J.H. — The pathogenesis of leptospirosis: toxin production by *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Amer. J. Vet. Res. 25: 727, 1964.
7. ASHE, W.F.; PRATT-THOMAS, H.R. and KUMPKE, C.W. — Weil's disease: a complete review of American literature and an abstract of world literature. 7 case reports. Medicine 20: 145, 1941.
8. AUSTONI, M.; TREU, L. — Littero nella leptospirosi itterico emorragica. Sue caratteristiche e patogenese. Policlinico, Sez. med. 58: 358, 1951.
9. AUSTONI, M. — Le leptospirosi. Torino, Edizione Minerva. Med. 1953.
10. BRITO, T.; FREYMÜLLER, E.; HOSHINO, S. & PENNA, D.O. — Pathology of the kidney and liver in the experimental leptospirosis of the guinea-pig: a light and electron microscopy study. Virchow Arch. Path. Anat. 341: 64, 1966.
11. BRITO, T.; MARCONDES MACHADO, M.; MONTANS, S.O.; HOSHINO, S. & FREYMÜLLER, E. — Liver biopsy in human leptospirosis: a light and electron microscopy study. Virchow Arch. Path. Anat. 342: 61, 1967.
12. BRITO, T. — On the pathogenesis of the hepatic and renal lesions in leptospirosis. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 10: 238, 1968.
13. CHINN, A.B.; ROTH, H.P. and MORE, R.D. — Hepatic function tests in Weil's disease. Am. J. Med. Sci. 222: 530, 1951.
14. COMBY, F.; GAUTHIER, R. et NAZIMOTT, O. — Nouvelle contribution a l'étude des leptospiroses a la reunion. II. Anatomopathologie et histopathologie de dix cas mortels. Bulletin de La Société de Pathologie Exotique e de ses filiales. T. 62, n° 1, 92, 101, 1969.
15. DOTTL, F. & SABBIONI, G. — Il quadro isto morfologico del fegato nelle leptospirose benigna: studio bioptico com particolare riguardo alle forme anicteriche. Arch. Pat. Clin. Med. 36: 81, 1959.
16. EDELWEISS, G.L. — Leptospiroses humanas. Contribuição ao seu estudo. Porto Alegre. Globo, 1962 (Tese).
17. EDWARDS, G.A. and DOMM, B.M. — Human leptospirosis. Medicine 39: 117, 1960.
18. EDWARDS, G.A. and WEIR, T.F. — Leptospiral jaundice simulating common duct obstruction. Am. Surgeon 30: 619, 1964.
19. EDWARDS, G.A. and DOMM, B.M. — Leptospirosis. Medical Times, August and September, vol. 94, n° 8 and n° 9, 1966.
20. ELKIS, H.; AMATO NETO, V. & MEIRA, J.A. — Transaminase glutamico-oxalacética no soro de pacientes com leptospirose. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 4: 217, 1962.
21. ICHINOSE, H.; ESTRADA, H. and ROTH, E.E. — Observations on Weil's disease with a report of 6 recent deaths in Louisiana. Bull. Tulane Med. Fac. 22: 81, 1963.
22. IMAMURA, S.; KURIBAYASHI, K. and KAMETA, M. — Studies on toxins of pathogenic leptospira. Japan J. Microb. 1: 43, 1957.
23. KLATSKIN, G. — Leptospirosis. Veterans Admin. Technical Bull. T.B. 10-106, 1955.
24. KOPPISCH, E. and BOND, W.M. — The morbid anatomy of human leptospirosis: a report of 13 fatal cases. Symposium on the leptospirosis. Medical Science Publication n° 1, Washington, D.E.U.S. Government Printing Office, 1953.
25. LUNA, L.G.; ISHAK, K.G. — A new stain for bile canaliculi. Am. J. of Medical Technology. 33: 1, 1967.

26. MC CRUMB, F. R., JR.; STOCKARD, J.L.; ROBINSON, C.R.; TURNER, L.H.; LEVIS, D.G.; MAISEY, C.W.; KELLEHER, M.F.; GLEISHER, C.A. AND SMADEL, J.E. — Leptospirosis in Malaya. Sporadic cases among military and civilian personnel. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 6: 238, 1957.
27. MACHADO DA SILVA, R. — Estudo clínico e laboratorial da leptospirose icterohaemorrhagiae (Doença de Weil). Bahia, 1966 (Tese).
28. OSTERTAG, H. — Leptospirosis icterohaemorrhagica in Bulgarien. *Z. Hyg. Infektionskr.* 131: 482, 1950.
29. PEREIRA DA SILVA, J.J.; PAIVA, L.M.; SOUZA NETTO, B.A.; GUEDES E SILVA, J.B.; COURA, J.R. — Estudo preliminar das leptospiroses no Estado do Rio de Janeiro. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2: 317, 1968.
30. POPPER, H. — Pathophysiology of cholestasis. *Human Pathology. A clinicopathologic Quarterly*, 1: 1, 1970.
31. RAMOS-MORALES, F.; DIAZ RIVERA, R.S.; CINTRON-RIVERA, A.A.; RULLAN, J.A.; BENENSON, A.S. and ACCSTA-MATIENZO, J. — The pathogenesis of leptospiral jaundice. *Ann. Int. Med.* 51: 861, 1959.
32. RIOS GONÇALVES, A.J.; SANTINO FILHO, F.; DUARTE, F. — Doença de Weil. Aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e anátomo-patológicos de 14 casos. *Bol. Cent. Est. Hosp. Serv. Est.* 19: 147, 1967.
33. RIOS GONÇALVES, A.J.; OLIVEIRA, S.M.R. — Doença de Weil simulando obstrução do colédoco. *Bol. Cent. Est. Hosp. Serv. Est.* 19: 127, 1967.
34. RIOS GONÇALVES, A.J.; SANTINO FILHO, F.; QUAGLIATO JR., R.; SUZUKI, L.E. — Formas graves do síndrome de Weil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 3: 95, 1969.
35. RUSSEL, C.M. — A "hemolysin" associated with leptospirae. *J. Immunol.* 77: 405, 1956.
36. S. JUAN, F.; DUARTE, F.; TREIGER, M. & RIOS GONÇALVES, A.J. — Aspectos histológicos e funcionais do fígado na leptospirose ictero-hemorrágica. *O Hospital* 74: 95, 1968.
37. SANDBORN, E.B.; CÔTÊ, M.G. and VIALLET, A. — Electron microscopy of a human liver in Weil's disease (leptospirosis icterohaemorrhagica). *The J. Path. Bact.* 92: 369, 1966.
38. STAVITSKY, A.B. — Studies on the pathogenesis of leptospirosis. *J. Infect. Dis.* 76: 179, 1945.
39. TARTARI, J.A.; WAJCHENBERG, B.; VERONESI, R.; BIEHMER, O.; MEIRA, J.A.; CINTRA, A.B.U. — Pancreatite aguda na leptospirose ictero-hemorrágica. *Rev. Med. e Cir. São Paulo* 13: 37, 1953.
40. THIEL, P.H. van — The leptospirosis. *Leiden, Universitaire*, 231, 1948.