

# O PROBLEMA DA HEPATITE CRÔNICA NA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA (\*)

Zilton A. Andrade (\*\*)

*A hepatite crônica é um achado constante e conspicuo na esquistossomose. Neste trabalho são apresentadas as características microscópicas desta hepatite, salientando-se as suas características de atividades e a sua não correlação com os granulomas em torno de ovos. Sugere-se que o processo apareça em consequência de reações de hipersensibilidade de tipo celular e que seja um importante fator na dinâmica das lesões portais, tais como a fibrose, fleboesclerose, arterioloesclerose, fibrose peri-neural, hipertrofia neural e proliferação ductal e ductular.*

Na esquistossomose hepática, quer nas formas leves, como principalmente nas formas avançadas, há um achado microscópico constante e proeminente: um infiltrado inflamatório mononuclear atingindo principalmente os espaços portais e os septos fibrosos. Esta hepatite crônica, de intensidade variável, merece ser mais detidamente analisada do que tem sido até agora, pois é possível que ela represente a expressão morfológica de importantes reações de fundo imunitário e que seja um elemento patogênico relacionado com a fibrose portal da esquistossomose.

No presente trabalho nos propomos a fazer uma revisão geral do problema da hepatite crônica esquistossomótica, com bases em dados colhidos durante o estudo de material de autópsias (5), de biópsias cirúrgicas (1) e de punção biópsia do fígado (4).

## ASPECTOS MORFOLÓGICOS

A hepatite crônica esquistossomótica é caracterizada por um infiltrado predominante portal, mononuclear, com os linfócitos, histiócitos e plasmócitos como elementos principais. A densidade e extensão do infiltrado não mostram correlação com o número de granulomas esquistossomóticos presentes nas secções histológicas e, na realidade, atingem maior proeminência nas formas avançadas (fibrose tipo Symmers), quando os granulo-

mas em torno de ovos são geralmente menos numerosos. O infiltrado apresenta áreas de adensamento, podendo raramente se formar estruturas semelhantes a folículos linfóides (Fig. 1). Há também maior concentração celular em áreas ricamente vascularizadas, mas não uma nitida distribuição perivascular. Em torno a segmentos de nervos nos espaços porta e em torno a ductos biliares há também maior tendência do infiltrado a se adensar. Por outro lado, a presença do infiltrado inflamatório aparentemente provoca certo grau de irritação nas estruturas portais, podendo se observar espessamento fibroso do perineuro, hipertrofia neural, proliferação ductal e ductular, fleboesclerose e espessamento fibroso concêntrico da íntima das arteríolas. Por vezes os eosinófilos aparecem em grande número. Nestes casos os granulomas em torno a ovos maduros são freqüentes. Em certos casos o infiltrado se acentua ao longo de uma faixa nos limites entre o tecido fibroso portal e a borda do parênquima hepático. A borda do parênquima é muitas vezes invadida pelas células inflamatórias. Nestes casos há rutura da lâmina limitante de células hepáticas, dissociação destas últimas, as quais podem mostrar graus variáveis de alterações regressivas, tais como tumefação turva, degeneração hidrópica ou mesmo necrose de células isoladas. Quando há invasão superficial da borda do parên-

(\*) Relatório apresentado ao I Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Juiz de Fora, 1965.  
(\*\*) Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos, da Faculdade de Medicina da Universidade da Bahia, Salvador-Bahia.

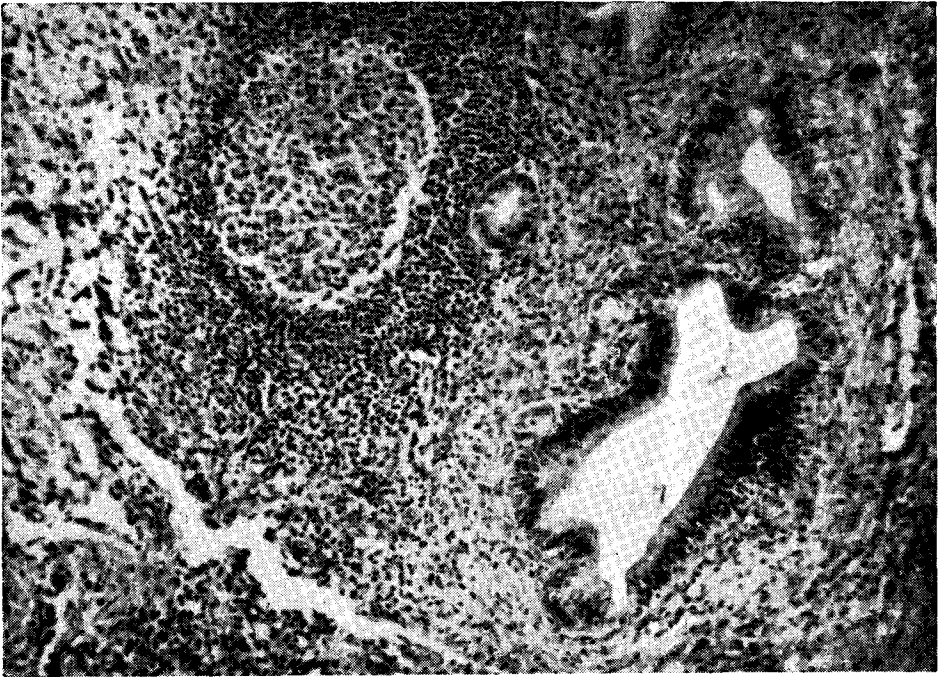


Fig. 1 — Condensação do infiltrado inflamatório no espaço porta com diferenciação de um folículo linfóide. Caso de esquistossomose hepato-esplênica. H.E. 200X.

quima pelas células inflamatórias frequentemente se observa proliferação de células ductulares (colangiólolos). Por vêzes, em peque-

nos espaços porta a proliferação ductular pode assumir um aspecto proeminente, como mostra a figura 2. Estas células proliferam

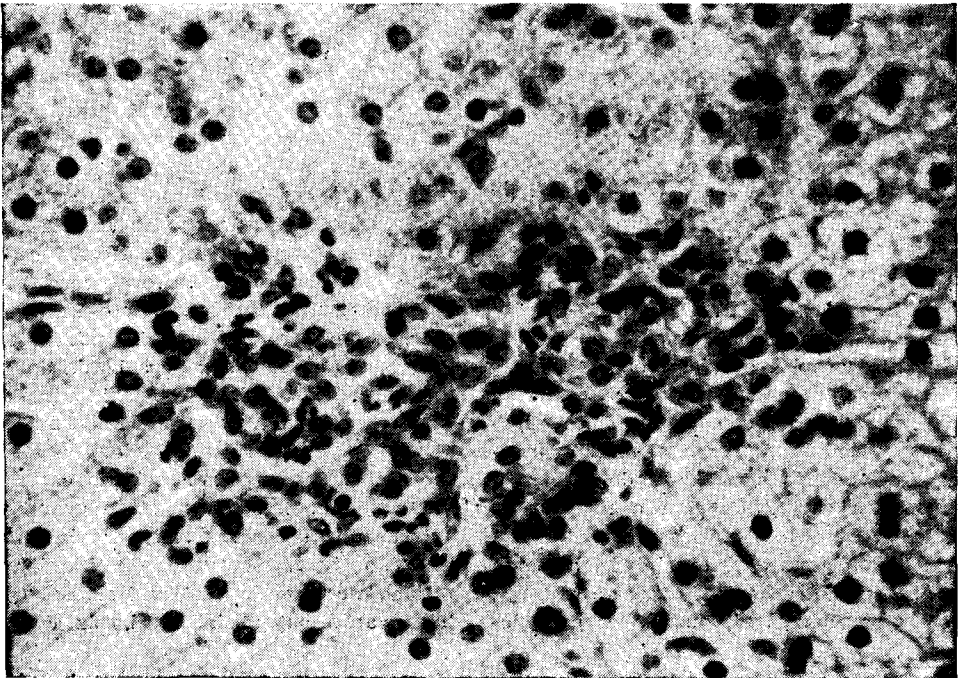


Fig. 2. — Proliferação de células ductulares num pequeno espaço porta em um caso de esquistossomose avançada (biópsia cirúrgica durante esplenectomia). H.E. 500X.

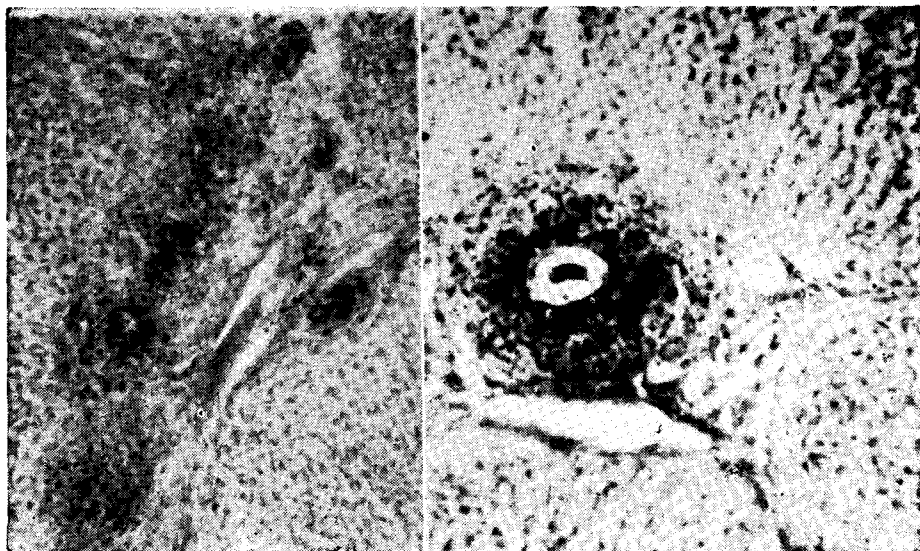


Fig. 3 — Presença de células contendo atividade fosfatásica ácida no citoplasma (células reticulo-endoteliais) no espaço porta, principalmente em torno dos granulomas. Células de Kupffer também aparecem coradas. Método de Barka para fosfatase ácida. Tempo de incubação 15 minutos. 100 e 200X.

nos espaços porta e infiltram o parênquima hepático de uma maneira radiada, levando consigo um fino arcabouço conjuntivo que pode também aparecer infiltrado pelas células inflamatórias. As células de Kupffer mostram freqüentemente tanto hipertrofia, como hiperplasia. Apenas raramente apresentam pigmentação citoplasmática nítida, ao contrário do que ocorre nas infecções experimentais. Quando as secções do fígado são coradas histoquimicamente para fosfatase

ácida (um enzima que existe em alta concentração no citoplasma das células reticulo-endoteliais) as células de Kupffer aparecem proeminentes. Também nos espaços porta muitas células aparecem fortemente coradas, se bem que a maior concentração ocorra em torno dos ovos nos granulomas (Fig. 3).

Os plasmócitos maduros, bem como células mais jovens da linhagem plasmocitária, por véses se constituem nos elementos celulares mais numerosos do infiltrado. Muitas

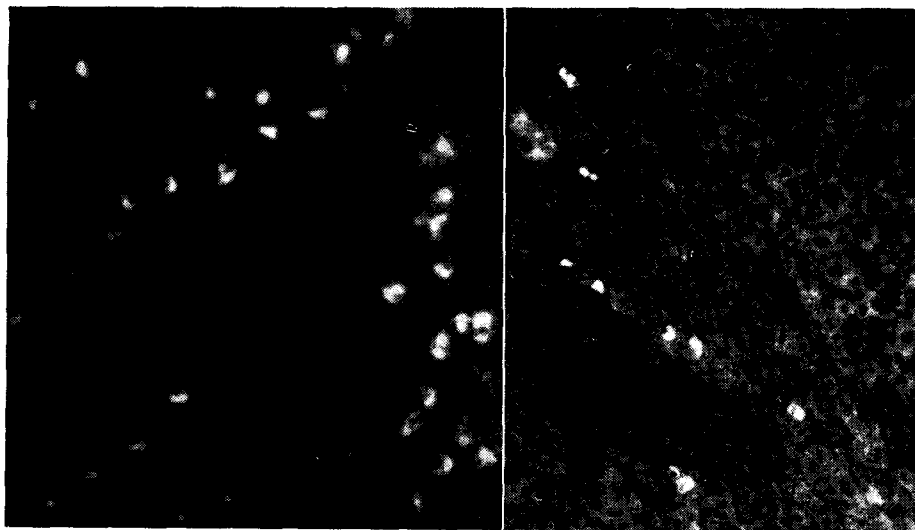


Fig. 4 — Corte de fígado humano em caso de esquistossomose hepato-esplênica cortado em criostato e corado por antigama globulina humana fluoresceïnada. Células com fluorescência específica no citoplasma estão presentes no espaço porta. 150X.

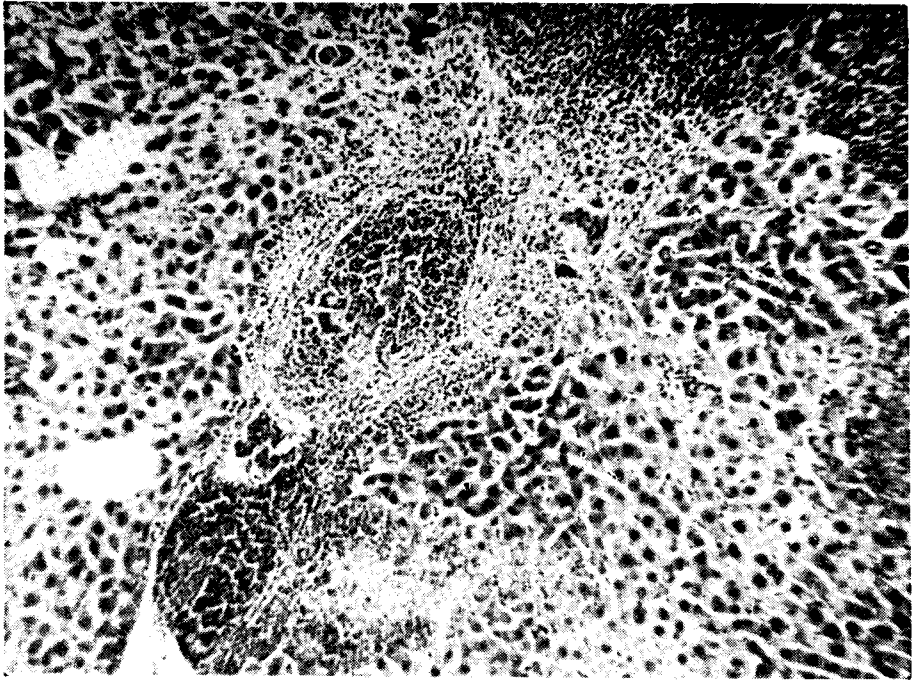


Fig. 5 — Infiltração portal em um fígado de camundongo na 10ª semana após infecção com 28 cercárias. Além da parte de um granuloma na porção central da fotografia, há difuso infiltrado, constituído principalmente por polimorfonucleares eosinófilos. H.E. 120X.

destas células têm citoplasma basófilo, ou fortemente pironinofílico. Temos empregado o método de Coons com anticorpos fluorescentes para verificação da formação local de anticorpos pelas células plasmáticas do infiltrado. Empregando-se uma antigama-globulina humana fluoresceïnada, pode-se observar fluorescência específica no citoplasma de células localizadas nos espaços porta e no próprio parênquima (Fig. 4). Estas últimas, localizadas da mesma maneira que as células de Kupffer, parecem ter se formado por diferenciação destas. As células fluorescentes (formadoras de gama-globulina) aparecem em número muito menor do que seria de se esperar, julgando-se a grande concentração de células plasmocitóides e plasmócitos observada nas colorações de rotina.

#### Hepatite crônica na esquistossomose experimental

Nos animais experimentalmente infectados pelo *S. mansoni*, especialmente nos bons hospedeiros, com ovos viáveis nos tecidos, é freqüente a inflamação portal. Ela surge na fase pré-postural e se acentua com a oviposição (12). Ainda não se fez uma tentativa para correlacionar o tipo de infiltrado com

o tempo de evolução da infecção e com as possíveis variações do estado imunitário. Em camundongos, o infiltrado que aparece nas fases iniciais (início da postura) é intenso, difuso, com predominância de eosinófilos (Fig. 5). Nas fases mais tardias, especialmente após 25 semanas de infecção, o infiltrado apresenta uma tendência a se acumular em áreas focais, a se associar com numerosas vênulas e capilares e com a fibrose, a invadir a periferia dos lóbulos hepáticos, sendo a sua constituição predominantemente linfoplasmocitária (Fig. 6). É provável que estes dois tipos morfológicos de infiltrados tenham significados diferentes. O inicial provavelmente se relaciona com a presença de antígenos ovulares a que o hospedeiro responde com manifestações de hipersensibilidade. Os anticorpos circulantes começam a se elevar no soro e as reações esplênicas são proeminentes. O infiltrado tardio surge quando os granulomas em torno de ovos maduros são pequenos, bem delimitados e sem área central de necrose, o que foi interpretado como manifestações morfológicas de imunidade ou resistência (6). É provável que a hipersensibilidade presente nas infecções prolongadas seja de um tipo diferente, retardado, caracterizada principalmente pela pro-

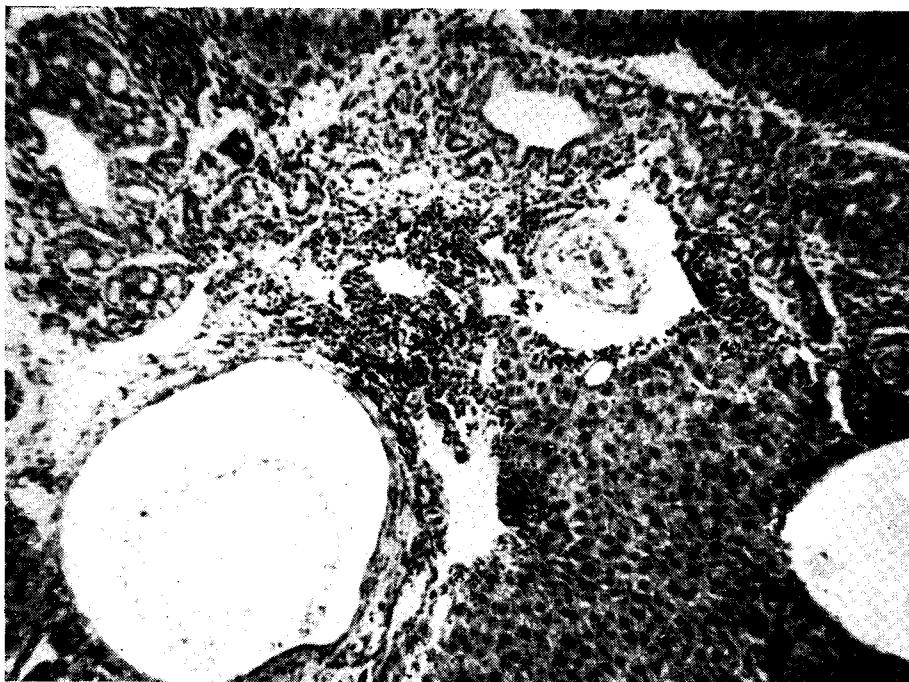


Fig. 6 — Fígado de camundongo com dilatação da veia porta, fibrose portal e infiltração com áreas de adensamento. O animal foi infectado com 28 cercárias há 25 semanas. H.E. 200X.

liferação de células linfoplasmocitárias. Este assunto será discutido mais abaixo. O importante é que estudos futuros caracterizem melhor o tipo morfológico de infiltrado portal presente nas várias fases da esquistossomose experimental e o correlacione com fatores biológicos tanto do hospedeiro como do parasito. A idéia de que todo infiltrado inflamatório localizado no espaço porta tem as mesmas características e que carece de maior significação não corresponde à realidade.

### DISCUSSÃO

A hepatite crônica esquistossomótica, tal como a consideramos aqui, tem sido referida por numerosos autores, mas apenas uma minoria tem se detido numa análise mais pormenorizada das suas características morfológicas, da sua origem, importância e significação. Fairley (11), em 1920, chamou a atenção para a intensidade do processo inflamatório portal na esquistossomose e como o mesmo não se correlacionasse com o número de elementos parasitários presentes, sugeriu a atuação de toxinas. Tavares (16) admitiu que a hepatite era a responsável pelo estado de esclerose hepática na esquistossomose, mas não apresentou dados precisos de apoio a esta afirmativa. Bogliolo (7) re-

conheceu bem o importante papel da inflamação portal. Para ele, a inflamação, direta ou indiretamente causada pelos ovos, era a responsável pelas alterações portais na esquistossomose avançada, se constituindo em um tecido de granulação com tendência à esclerose. Embora o processo portal não seja ao nosso ver um tecido de granulação, a presença de numerosos vasos sanguíneos e a infiltração celular chegam a simular tal lesão. Faltam, todavia, as características de proliferação fibroblástica e endotelial, os macrófagos não são tão numerosos e os vasos sanguíneos são provavelmente capilares pré-existent dilatados e por vezes com paredes espessadas, ou vênulas. Carter e Shalton (9) salientaram a importância da hepatite crônica. Disseram que na esquistossomose ocorrem dois tipos fundamentais de lesões: um representado pelos granulomas em torno dos ovos, e o outro por uma infiltração celular portal, sem relação com os granulomas e de natureza obscura. Dusek e al. (10) acharam que a hepatite esquistossomótica apresenta semelhanças com as alterações observadas no curso de hepatite a virus, uma vez que a presença do infiltrado se associa com certas alterações degenerativas das células parenquimais.

Apesar das opiniões aqui apresentadas

nesta breve e incompleta revisão, a tendência geral tem sido a de se considerar a infiltração portal esquistossomótica como inespecífica, sem maior importância ou significado. Tal atitude reflete o fato de ser a inflamação crônica portal um achado extremamente freqüente, que pode aparecer associada a vários processos hepáticos ou extra-hepáticos e mesmo em indivíduos aparentemente normais (15). Todavia, as alterações observadas na esquistossomose diferem da chamada hepatite crônica reacional inespecífica. Uma diferença importante está nos sinais de atividade freqüentemente apresentados na hepatite esquistossomótica. Em 1932, Moon (13) chamou a atenção para os sinais histológicos indicativos de atividade na cirrose hepática, o mais importante dos quais sendo a invasão da periferia dos lóbulos hepáticos pelas células inflamatórias do conjuntivo vizinho. Embora se tenha dito que na esquistossomose o infiltrado fica limitado aos espaços porta (7), tal não é a nossa experiência. Temos visto freqüentemente o infiltrado se insinuar entre as células do parênquima hepático, principalmente em material de biópsia cirúrgica em casos de esquistossomose hépato-esplênica. Um outro sinal de atividade é fornecido pela proliferação das células ductulares (colangiólitos) nos limites entre o parênquima e o conjuntivo portal. As células ductulares respondem com proliferação a variadas agressões de tecido hepático. São células arredondadas ou ovulares, confundíveis com as células hepáticas nas colorações de rotina, mas são dotadas de membrana basal e delimitam canaliculos, os quais muitas vezes só são visíveis quando injetados com técnicas especiais. A proliferação de células ductulares na esquistossomose é freqüente, se bem que só raramente apareça de modo proeminente. A presença dos sinais de atividade do processo inflamatório justifica a interpretação de que a hepatite portal esquistossomótica não é residual e sim dinâmica, evolutiva.

Não resta dúvida de que a hepatite portal resulta da esquistossomose e não de processos associados hepáticos ou extra-hepáticos. A constância do achado em material examinado por nós e por outros justifica plenamente tal afirmativa. Mas como e porque a esquistossomose produz esta inflamação portal ainda não sabemos. Já vimos que o processo não se correlaciona com a presença de granulomas. Uma correlação através mecanismo de hipersensibilidade é muito prová-

vel. A esquistossomose é uma condição que apresenta profundas implicações com os mecanismos imunitários do hospedeiro. Na fase aguda ou toxêmica da doença há manifestações clínicas (asma, erupções cutâneas, hepato-esplenomegalia, eosinofilia) e morfológicas (necrose hialina em torno dos ovos nos granulomas, infiltração de eosinófilos, hiperplasia reticular) que estão a indicar fenômenos de hipersensibilidade (8). Os portadores de esquistossomose apresentam anticorpos circulantes contra os vários estádios evolutivos do parasito. Há sensibilidade cutânea a produtos do *S. mansoni* injetados em pessoas infectadas. Há formação de complexos antígeno-anticorpos nos granulomas em torno de ovos (3). O ovo maduro do *S. mansoni*, mercê do seu miracídio, possui uma elevada concentração de complexos mucopolissacáridos, substâncias com reconhecida capacidade antigênica e sensibilizante (2).

Nesta altura gostaríamos de chamar a atenção para a semelhança morfológica que existe entre as alterações inflamatórias portais e aquelas de outros processos em que a participação de mecanismos de hipersensibilidade de tipo retardado está mais ou menos admitida, tais como na hepatite lupóide, nas rejeições de transplantes, na dermatite de contacto, na reação de tuberculina, etc. Todos estes processos (18) geralmente mostram infiltração por células linfoplasmocitárias (chamadas «células imunologicamente competentes»), infiltração esta que é difusa, mas com tendência a formar acúmulos focais, por vezes com diferenciação de folículos linfóides; mostram associação com numerosos vasos sanguíneos, a ponto de Waksman (17) ter considerado que os tecidos mais ricamente vascularizados possuem maior tendência ao desenvolvimento das reações auto-alérgicas; apresentam sinais de atividade do processo inflamatório e uma tendência à fibrose. Na base desta semelhança morfológica gostaríamos de sugerir como hipótese de trabalho que a hepatite crônica da esquistossomose resulta de uma reação de hipersensibilidade de tipo celular, retardado. A invasão da periferia dos lóbulos hepáticos, com dissociação e ocasional necrose de células isoladas («piecemeal necrosis») pelas células linfoplasmocitárias, com formação local de gama-globulina (anticorpos) tem sido documentada em outros processos hepáticos (14) e tem sido correlacionada com a presença de um processo imuno-destrutivo.

No estudo dos fatores que condicionam as

reações portais é natural que a nossa atenção se fixe em primeiro lugar nas substâncias antigênicas presentes no ovo maduro do *S. mansoni*. A localização das reações no conjuntivo portal e não no parênquima propriamente dito está a indicar uma concentração antigênica no primeiro. Realmente, no conjuntivo portal é que os ovos são depositados. Os elementos estranhos derivados dos vermes adultos em desintegração, dos produtos metabólicos dos vermes, ou da desintegração dos tecidos do hospedeiro podem ser também fatores sensibilizantes, mas provavelmente de importância inteiramente secundária.

Há uma estreita correlação ou talvez mesmo uma relação de causa e efeito entre inflamação crônica e fibrose. A presença do infiltrado inflamatório de longa duração pode ser um fator estimulante da proliferação fibroblástica e da deposição colágena, ou a inflamação e a fibrose podem significar respostas a um mesmo fator irritante de atuação prolongada. A fibrose portal da esquistossomose avançada (fibrose tipo Symmers) ainda não está suficientemente explicada na sua patogenia. A fibrose é sistematizada e atinge uniformemente todos os ramos por-

tais, independentemente do tamanho. É improvável que esta lesão resulte da confluência de inúmeros granulomas e seja ao mesmo tempo tão regular e uniforme. Também as lesões por vermes mortos, geralmente periféricas e focais, dificilmente poderiam resultar em fibrose portal sistematizada. A inflamação portal surge como uma causa mais racional para explicar a fibrose portal. É evidente que, se a inflamação estimula o espessamento do tecido fibroso portal, deve também afetar todas as estruturas presentes nos espaços porta. Realmente tal é o que acontece. Além da fibrose portal, podemos encontrar fleboesclerose, espessamento fibroso ou fibro-elástico das arteríolas, hipertrofia neural e fibrose peri-neural, proliferação ductular e dos ductos biliares, todas estas alterações susceptíveis de serem interpretadas como resultantes de irritação lenta e prolongada nas vizinhanças destas estruturas.

Por todos estes aspectos discutidos aqui, muitos deles ainda de natureza francamente especulativa, vemos que a hepatite crônica esquistossomótica encerra considerável interesse para a investigação médica. Despertar este interesse constitui a principal finalidade do presente trabalho.

## S U M M A R Y

Chronic hepatitis is a conspicuous and frequent finding in schistosomiasis. Microscopic characteristics of such hepatitis are presented, with especial emphasis on its signs of activity and the absence of correlation with schistosomal granulomas. It is suggested that the hepatitis results from delayed type hypersensitivity reactions to schistosomal antigens and that it is an important pathogenetic pathway to portal fibrosis, flebosclerosis, perineural fibrosis, neural hypertrophy and ductal and ductular proliferations, which are characteristic findings of advanced schistosomiasis.

## BIBLIOGRAFIA

1. **ANDRADE, Z.A.** — A hepatite crônica esquistossomótica — *O Hospital* 62: 564, 1962
2. **ANDRADE, Z.A. & BARKA, T.** — Histochemical observations on experimental schistosomiasis of mouse. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 11: 12, 1962
3. **ANDRADE, Z.A.; PARONETTO, F. & POPPER, H.** — Immunocytochemical studies in schistosomiasis. *Am. J. Path.* 39: 589, 1961
4. **ANDRADE, Z.A. & PRATA, A.** — Asymptomatic schistosomiasis studied by needle biopsy of the liver. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 12: 854, 1963
5. **ANDRADE, Z.A.; SANTANA FILHO, S. & REBOUÇAS, G.** — Patologia da esquistossomose hepática avançada. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 4: 170, 1962
6. **ANDRADE, Z.A. & WARREN K.S.** — Mild prolonged schistosomiasis in mice. Alterations in host responses with time and the development of portal fibrosis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 58: 53, 1964
7. **BOGLIOLO, L.** — Sobre o quadro anatómico do fígado na forma hepato-esplênica da esquistossomose mansônica. *O Hospital* 52: 271, 1957



8. **BOGLOLO, L.** — Subsídios para o conhecimento da forma hépato-esplênica e da forma toxêmica da esquistossomose mansônica. Serviço Nacional de Educação Sanitária, Rio de Janeiro, 1958
9. **CARTER, R.A. & SHALDON, S.** — The liver in schistosomiasis. *Lancet* II: 1003, 1959
10. **DUSEK, J.; KUBASTA, M.; KODOUSEK, R. & KUBASTOVA, B.** — Needle biopsy of the liver in Schistosomiasis mansoni: the value of histological examination. *J. Trop. Med. & Hyg.* 68 : 139, 1965
11. **FAIRLEY, N.H.** — A comparative study of experimental bilharziasis in monkeys contrasted with the hitherto described lesions in man. *J. Path. & Bact.* 23:289. 1920
12. **MELLENEY, H.E.; SANDGROUND, J.H.; MOORE, D.V.; MOST, H. & CARNEY, H.H.** — The histopathology of experimental schistosomiasis. II — Bisexual infections with *S. mansoni*, *S. japonicum* and *S. hematobium*. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 2: 883, 1953
13. **MOON, V.H.** — Histogenesis of atrophic cirrhosis. *Arch. Path.* 13: 691, 1932
14. **PARONETTO, F.; RUBIN, E. & POPPER, H.** — Local formation of gamma globulin in the diseased liver and its relation to hepatic necrosis. *Lab. Invest.* 11: 150, 1962
15. **SCHAFFNER, F. & POPPER, H.** — Non-specific reactive hepatitis in aged and infirm people. *Am. J. Dig. Dis.* 4: 389, 1959
16. **TAVARES, A.S.** — Aspectos anatomo-clínicos de schistosomose. *Brasil Médico* 49: 801, 1935
17. **WAKSMAN, B.H.** — The distribution of experimental autoallergic lesions. *Am. J. Path.* 37: 673, 1960
18. **WAKSMAN, B.H.** — A comparative histopathological study of delayed hypersensitive reactions. In «Cellular aspects of immunity», pg. 280, A CIBA Foundation Symposium. London, J. & A. Churchill Ltd., 1960.

Simões Barbosa, F.A. — MORBIDADE NA ESQUISTOSSOMOSE — ESTUDO EM QUATRO LOCALIDADES NO ESTADO DE PERNAMBUCO — Tese, Faculdade de Medicina da Universidade do Recife, 1965, 180 páginas.

Este trabalho trata de um projeto a longo prazo que está sendo realizado em Pernambuco para estudar a morbidade na **Esquistossomose mansoni**. A sua primeira fase, compreendendo o exame de 1909 pessoas, já está terminada e os resultados são agora publicados.

O trabalho de campo foi confiado a um «team» composto de um médico, três assistentes sociais e um técnico de laboratório. Os dados foram coligidos em 4 pequenas vilas do interior de Pernambuco. A amostragem foi probabilística e obtida por simples randomização (não estratificada servindo os agregados familiares de unidades estatísticas).

A pesquisa tinha por fim obter os seguintes dados: 1) prevalência da **Esquistossomose mansoni** em relação às características demográficas específicas; 2) condições sócio-econômicas e padrões sanitários da população; 3) análise hematológica (hemoglobina, proteínas (total e frações) e bilirrubina; 4) gravidade da esquistossomose (classificação clínica). Não se tentou avaliar o grau de invulnidade.

Dados gerais sobre o ambiente físico, os padrões sócio-econômicos e as condições sanitárias foram coligidos pelos assistentes sociais numa pesquisa de casa em casa. Fizeram-se também estudos topográficos das áreas investigadas; localizaram-se os focos de criação e coletaram-se caramujos que foram a seguir examinados.

Vários métodos foram empregados para coligir e relacionar os dados. Ambulatórios provisórios foram instalados em cada vila onde se realizaram os exames clínicos e foi retirada amostra de sangue. As amostras de sangue e fezes foram enviadas ao laboratório de Recife para exame. O nível de hemoglobina, entretanto, foi avaliado no campo.

A prevalência da esquistossomose foi determinada pelo exame de fezes (contagem de ovos) e por intradermoreação.

Foi feita uma tentativa para avaliar as diferenças clínicas da esquistossomose. As pessoas infectadas foram classificadas em quatro graus de acordo com a gravidade da doença.

IA) Assintomáticos — IB) Com sintomas intestinais somente — II) Com envolvimento hepático e III) Com envolvimento hepático, esplenomegalia e outros sintomas de fase mais adiantada da doença.

Os dados foram tabulados de diferentes formas e, quando necessário, estatisticamente analisados.