

## TIPOS DE COLÁGENO NA FIBROSE HEPÁTICA ESQUISTOSSOMÓTICA DE SYMMERS

Pedro Raso, Nivaldo Hartung Toppa, Dionne M. Oliveira e Francira P. Lemos

*Os AA. estudaram o tipo de colágeno em cortes histológicos de fragmentos de fígado de 12 indivíduos portadores da forma hepatesplênica da esquistossomose mansoni, pela técnica de coloração pelo Sirius Supra Red F3BA. Como controle usaram cortes histológicos de 12 fragmentos de fígado de indivíduos sem doenças fibrosantes. As preparações coradas pelo Sirius Supra Red F3BA e examinadas em microscópio de polarização (Leitz) revelaram que a fibrose periportal é constituída por colágeno de tipos I e III, com predominância do primeiro.*

**Palavras chaves:** *Schistosoma mansoni*. Forma hepatesplênica. Tipo de colágeno. Picrosirius-polarização.

A forma hepatesplênica descrita inicialmente por Symmers (1904), foi bem estudada por vários autores. Entre esses destacam-se os achados de Bogliolo, que em trabalhos sucessivos<sup>3 4 5 6 7</sup> teve o mérito de estabelecer, com segurança, não somente as bases anatômicas dessa forma, mas também, de separá-la definitivamente do grupo das cirroses. Por esta razão achamos justo chamá-la de forma de Symmers-Bogliolo.

A principal característica anatômica da esquistossomose hepatesplênica consiste em uma neoformação conjuntiva, sistematizada, restrita aos espaços portais, sem tendência a invadir e a subverter a arquitetura lobular. A gênese da fibrose continua ainda no terreno das hipóteses.

Pelas técnicas imunocitoquímicas e bioquímicas demonstrou-se, no fígado normal, a existência de colágeno de tipos I, III, IV e B. Apesar do tipo I ter sido identificado apenas nos espaços portais<sup>2</sup>, observou-se reação a anticorpos ao colágeno deste tipo ao longo da parede dos sinusóides<sup>1 2</sup>. O tipo III foi identificado nos vasos, nos espaços perissinuosidais e nos tratos portais<sup>2 8 1 2</sup> e do tipo IV nos espaços perissinuosidais, vasos sanguíneos e

linfáticos, ductos e dúctulos biliares e ao redor dos axônios.

Segundo nos consta, apenas Biempica e cols (1983)<sup>2</sup> determinaram por meios imunocitoquímicos os tipos de colágeno presentes na forma hepatesplênica da esquistossomose mansoni. Estudando biópsias de oito pacientes (quatro portadores somente de esquistossomose, dois com esquistossomose e hepatite crônica ativa, e dois de hepatite crônica ativa com HbsAg positivo) selecionados para esplenectomia no Egito, demonstraram em todos eles, depósitos de colágeno dos tipos I, III e B nos septos fibrosos do fígado.

Esta pesquisa tem por finalidade identificar os tipos de colágeno na forma de Symmers-Bogliolo da esquistossomose mansoni pelo método de picrosirius polarização<sup>1 0</sup>.

### MATERIAL E MÉTODOS

O material consta de fragmentos de fígado de 12 indivíduos portadores da forma de Symmers-Bogliolo autopsiados no Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da UFMG. De cada caso os fragmentos foram retirados em áreas não subcapsulares, fixados em solução de formol a 10% e incluídos em parafina. Os cortes de 4 a 5 micrômetros foram corados pela hematoxilina-eosina, tricrômico de Gomori e pelo Sirius Supra Red F3BA (distribuído por Verona Dyes-tuffs, PO box 385, Springfield Road, Union, New Jersey). Como controle utilizamos cortes histológicos de fígado de 12 indivíduos sem doenças fibrosantes.

Trabalho dos Departamentos de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e de Biologia do Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto, executado com recursos do CNPq e FINEP. Endereço para correspondência: Pedro Raso, Av. Alfredo Balena 190, Faculdade de Medicina da UFMG, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal. 30.000. Belo Horizonte-MG.

Recebido para publicação em 4/7/1983.

As preparações obtidas foram examinadas em microscópio óptico (Zeiss), e as preparações coradas pelo Sirius Supra Red F3BA no microscópio de polarização (Leitz) conjugado a máquina fotográfica.

## RESULTADOS

Os cortes histológicos nos doze casos da forma hepatoplênica apresentavam as características da forma de Symmers-Bogliolo. Em sua essência, consistiam numa neoformação conjuntiva estritamente portal, sem tendência a invadir e a subverter a arquitetura lobular, embora, nos casos mais avançados, a proliferação atingisse, também, os espaços sublobulares provocando uma certa septação do órgão.

Examinados à luz polarizada mostraram um nítido contraste entre o conjuntivo intra e extra lobular. O primeiro era constituído por delgadas fibrilas, uniformes, predominantemente esverdeadas (tipo III) que se interpunham entre os sinusóides e as lâminas de hepatócitos. Excepcionalmente, em um caso ou outro e geralmente na forma grave e avançada da doença, foram observados focos intralobulares de condensação de fibras. Isto ocorreu em zonas onde o sofrimento do hepatócito foi maior em consequência, com toda possibilidade, do distúrbio da circulação provocado pela doença. Nestas zonas, formou-se colágeno amarelo-alaranjado (tipo I) que se misturava com o colágeno esverdeado (tipo III) sob a forma de fibrilas mais espessas, curtas, irregulares e sinuosas, interpretadas como resultantes do colápsio. Repetimos que este achado foi excepcional. Pelo contrário, nos espaços porta, onde ocorrem as lesões principais e características dessa forma de doença, o conjuntivo adquiriu aspectos peculiares. Nas formas antigas, onde era nítida a desproporção entre a fibrose e os ovos ou granulomas (estes últimos raramente presentes), notou-se que a fibrose era constituída por fibras do tipo I e III, mescladas entre si, mas com nítida predominância das primeiras. Estas apareciam com fibrilas delgadas ou às vezes mais espessas, sinuosas, longas ou curtas, paralelas ou não entre si, com freqüência seguindo várias direções; formavam um todo, mais ou menos uniforme, mas, freqüentemente, tendiam a se tornar mais espessas na região próxima do lóbulo, e mais frouxas e mais delgadas em torno dos ramos venosos e arteriais.

Por outro lado, nos casos graves de fibrose mas acompanhados de um grande número de ovos

e granulomas, notava-se um comportamento diferente do colágeno neoformado. Distinguiam-se, nitidamente, duas zonas ditadas pela presença ou não de granulomas. Nas zonas adjacentes aos lóbulos, onde não havia granulomas, o colágeno era predominantemente do tipo I. Suas fibras eram mais longas, mais espessas, mais compactas e tendiam a formar estruturas mais ou menos paralelas entre si (Fig. 1). Nas áreas correspondentes às sedes dos granulomas, a coloração era muito mais fraca e tendia para o verde. Isto porque era muito menor o número de fibrilas, pois estas eram relativamente escassas nos locais de inflamação. Em outras palavras, eram praticamente inexistentes nos granulomas. Como consequência, as fibrilas do tipo I e III, ora com predomínio de uma ou de outra, seguiam um curso irregular. Na maioria das vezes eram mais delgadas, sinuosas e fragmentadas (Fig. 1). Em alguns casos onde a fibrose periportal era muito intensa, observava-se a formação de traves conjuntivas perpendiculares, não muito espessas, que partindo do conjuntivo justalobular, penetravam entre os lóbulos, septando-os parcialmente, mas nunca insulando-os. Estes eram constituídos por fibras tipo I e III, com predomínio das primeiras e formavam traves mais ou menos longas, irregulares, que se exauriam a uma distância mais ou menos longa do espaço porta correspondente (Fig. 2).

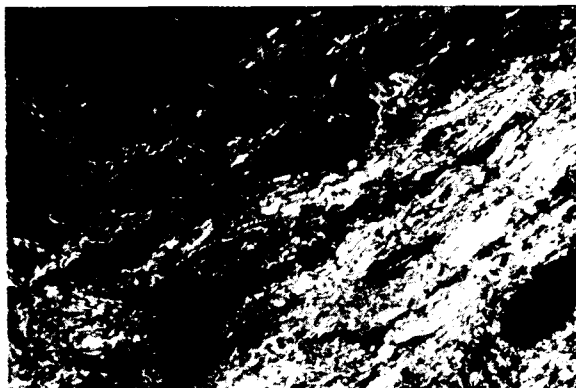


Figura 1 - Espaço porta. A metade inferior da figura revela fibras colágenas do tipo I (amarelas e bem refringentes). A metade superior, pobre em fibras colágenas, porém com predomínio de fibras do tipo III (esverdeadas), correspondente a área com numerosos granulomas esquistossomóticos, cujos espaços negros são os deixados pelos ovos do *S. mansoni* (Picrosirius-Polarização x 60).

Os ramos arteriais e venosos existentes nos espaços porta mostravam na adventícia colágeno do tipo I preponderante que continuava com o conjuntivo neoformado. Os capilares neoformados

davam imagens lacunares, de tamanhos diversos, proporcional à difração da luz, envolvidos por conjuntivo. Nos nervos preponderava o conjuntivo tipo III e por esta razão tendiam tomar uma coloração esverdeada.

No grupo controle o aspecto do conjuntivo intralobular era praticamente idêntico ao do grupo da esquistossomose; o conjuntivo periportal, entretanto, era mais frouxo, em menor quantidade e a preponderância das fibras de tipo I sobre as do tipo III era muito menos evidente.

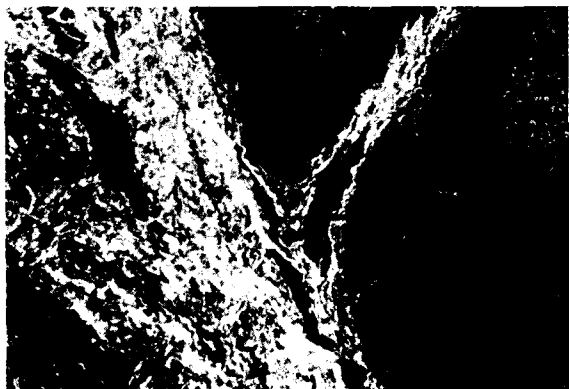


Figura 2 – Espaço porta. Mostra nítido predomínio das fibras colágenas do tipo I (amarelas) sobre as do tipo III (esverdeadas), que penetram no lóbulo hepático septando-o parcialmente. (Picrosirius-polarização x 60).

## DISCUSSÃO

Pelo que nos consta, até o momento, o único estudo no sentido de determinar os tipos de colágeno na forma hepatoesplênica foi o de Biempica e cols<sup>2</sup> que, por métodos imunocitoquímicos, verificaram o aumento dos tipos I, III e B. Na cirrose há aumento dos tipos I e III.<sup>8 12 14 15</sup>

Usando técnica simples de coloração preconizada por Junqueira e cols<sup>10 11</sup> (picrosirius polarização) confirmamos o aumento do colágeno I e III, principalmente do primeiro, nos espaços portais na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni.

O tipo I, mais abundante, formado por fibras mais longas, mais espessas, às vezes paralelas, especialmente na região mais próxima da periferia dos lóbulos e mais distantes dos granulomas, parece ser o responsável pela hipertensão portal na esquistossomose. Como o conjuntivo neoformado é idêntico ao encontrado normalmente nos espaços

porta (tipos I e III), pode-se afirmar, com certa segurança, que os estímulos responsáveis pela fibrose não provocavam desvios qualitativos de função dos fibroblastos. É provável que, em consequência da inflamação, o fibroblasto passe a sintetizar e a exportar mais colágeno na unidade de tempo. O desvio, portanto, seria apenas quantitativo. Em outras palavras, os fibroblastos são estimulados a produzir e excretar mais colágeno idêntico ao encontrado no fígado normal. Todavia, os fatores responsáveis por este estímulo não foram elucidados.

Foge dos objetivos deste trabalho a análise sobre a patogênese da fibrose cujos mecanismos continuam no terreno das hipóteses.

## SUMMARY

*Histologic typing of collagen fibers from 12 livers of patients with hepatosplenic Manson's schistosomiasis was made using the Sirius Supra Red F3BA stain according to Junqueira's method. The controls were 12 livers without fibrosis. The preparations were stained with Sirius Supra Red F3BA and were examined under polarized light (Leitz photomicroscope) which revealed collagen fibers types I and III in the portal tracts.*

**Key words:** Manson's schistosomiasis. Hepatoesplenic form. Collagen type. Picrosirius-polarization.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biempica L, Morecki R, Wu CH, Giambone MA, Rojkind M. Immunocytochemical localization of type B collagen: A component of basement membrane in human liver. *American Journal of Pathology*. 98:591-620, 1980.
2. Biempica L, Dunn MA, Kamel TA, Kamel R, Hait PK, Fleischner C, Biempica SL, Wu CH, Rodjkind M. Liver collagen-type characterization in human schistosomiasis. A histological, ultrastructural, and immunocytochemical correlation. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 32:316-325, 1983.
3. Bogliolo L. Sobre o quadro anatômico do fígado na esquistossomose mansônica hépato-esplênica. *O Hospital* 45:283-306, 1954.
4. Bogliolo L. Segunda contribuição ao conhecimento do quadro anatômico do fígado na esquistossomose mansônica hépato-esplênica. *O Hospital* 47:507-542, 1955.

5. Bogliolo L. The anatomical picture of the liver in hepato-splenic schistosomiasis mansoni. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 51:1-14, 1957.
6. Bogliolo L. Quinta contribuição ao estudo da esquistossomose mansônica hepato-esplênica. Análise das teorias patogênicas da lesão hepática, com especial referência à forma de Symmers. *O Hospital* 52: 271-306, 1957.
7. Bogliolo L. Subsídios para o conhecimento da forma hepato-esplênica e/ou forma toxêmica da esquistossomose mansônica. Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Educação Sanitária, 301 p., 1958.
8. Gay S, Fietzek PP, Remberger K, Künn K. Liver cirrhosis: Immunofluorescence and biochemical studies demonstrate two types of collagen. *Klinische Wochenschrift* 53: 205-208, 1975.
9. Hahn E, Wich G, Pencer D, Timpl R. Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver: collagen type IV, laminin and fibronectin. *Gut*, 21:63-71, 1980.
10. Junqueira LCU, Cossermelli W, Brentani R. Differential staining of collagen types I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy. *Archives of Histology Japanese* 41: 267-274, 1978.
11. Junqueira LCU, Bignolas G, Brentani RR. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *Histochemical Journal* 11:447-455, 1979.
12. Ott U, Hahn E, Moshudis E, Bod JC, Marini GA. Immunohistogischer nachweis von typ I und typ III-Kollagen in leberbiopsien: frühe und späte veränderungen bei alkoholischer lebererkrankung. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin* 83:537-540, 1977.
13. Popper H, Piez KA. Collagen metabolism in the liver. *American Journal of Digestive Disease* 23: 641-658, 1978.
14. Remberg K, Gay S, Fietzek PP. Immunohistochemische untersucungen zur kollagencharakterisierung in lebercirrhosen. *Virchows Archives (Pathol Anat)* 367:231-240, 1975.
15. Rojkind M, Martinez-Palomo A. Increase in type I and type III collagens in human alcoholic liver cirrhosis. *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 73: 539-543, 1976.