

INDUÇÃO EXPERIMENTAL DA FIBROSE DE SYMMERS EM CAMUNDONGOS

Roberto Pimentel DIAS⁽¹⁾ e Roberto Junqueira ALVARENGA⁽²⁾

RESUMO

Fibrose de Symmers foi estabelecida em camundongos infestados com pequeno número de cercárias de *Schistosoma mansoni*. Estudo do fígado destes animais através de cortes seriados veio mostrar que a fibrose periportal, a hepatite portal e a fibrose septal são secundárias a uma endoflebite granulomatosa que acomete sistematicamente a árvore portal desde seus ramos de grande calibre até as vênulas de admissão. Em nenhum momento foram achados ovos em posição extra-vascular. A hipótese de que a doença hepática esquistossomótica seja de natureza obstrutiva explica melhor a hipertensão porta que frequentemente a acompanha do que as teorias que admitem que nesta condição exista um aumento de volume da árvore portal.

INTRODUÇÃO

O *Schistosoma mansoni* é capaz de danificar o tecido do hospedeiro através de múltiplos mecanismos. Vermes adultos o fazem quer por sua presença mecânica, quer pela liberação de imunógenos e substâncias tóxicas. A este múltiplo poder de agressão corresponde uma sintomatologia clínica variada. Cerca de 20% dos pacientes pesadamente infestados apresentam a forma hepatoesplênica da doença, a qual, quando completamente desenvolvida, caracteriza-se pela existência de hepatoesplenomegalia, hipertensão portal, hiperesplenismo e hipoevolutismo somático e sexual. Nesta forma da doença, o fígado apresenta as alterações estruturais da chamada "Fibrose de Symmers", caracterizada pela presença de espessa fibrose perivascular e de faixas finas de fibrose que septam seu parênquima sem lhe subverter a estrutura lobular. A etiopatogenia da fibrose de Symmers tem

sido discutida. Seu desenvolvimento tem sido atribuído à presença de ovos do parasita, à ação tóxica e imunogênica dos vermes adultos ou de seus cadáveres, à interação entre a doença básica e fatores circunstanciais tais como desnutrição, ou a um padrão peculiar de resposta imunológica do paciente aos antígenos do parasita.

Estas teorias têm sido revistas por vários Autores brasileiros^{2, 5, 8, 12}.

Parte das dificuldades encontradas para a elucidação do problema se origina da inexistência de um modelo experimental da fibrose de Symmers. No camundongo, animal em que os vermes e os ovos se desenvolvem bem, a forma hepatoesplênica da doença não é acompanhada de fibrose de Symmers.

Recentemente, porém, WARREN¹³ descreveu o desenvolvimento de tal lesão em ca-

Trabalho realizado no Departamento de Genética do Instituto de Biologia da Universidade de Brasília e no Departamento de Patologia Geral do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais

- (1) Auxiliar de ensino em tempo integral e dedicação exclusiva do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG
- (2) Professor Titular — Departamento de Patologia Geral do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, Belo Horizonte, Brasil. Professor Titular de Patologia — Faculdade de Ciências Médicas "José Antônio Garcia Coutinho", Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil

mundongos, desde que a carga parasitária seja pequena¹³. Concluiu também, serem os ovos os responsáveis pela formação deste quadro, sem, porém, correlacionar com precisão a relação existente entre eles e a fibrose perivascular. O presente trabalho visa estudar com maior detalhe o modelo murino da fibrose de Symmers.

MATERIAL E METODOS

Trinta e cinco camundongos "Albino Swiss" com aproximadamente 30 dias de idade foram infestados por banho de cauda em vasilhas de água contendo 30 cercárias de *Schistosoma mansoni*. Grupos de 5 animais foram sacrificados aos 60, 145 e 215 dias de infestação. O lobo maior de cada fígado foi estudado em toda a sua extensão com o auxílio de cortes seriados de 5 μ de espessura. A coloração usada foi hematoxilina-eosina.

No presente trabalho discutimos alguns aspectos encontrados no material proveniente dos camundongos com 215 dias de infestação.

RESULTADOS

No camundongo, a maioria dos ramos portais comporta-se como veias de distribuição da nomenclatura de ELIAS⁹, dando origem direta às vênulas de admissão que irrigam o parênquima.

O estudo de cortes seriados dos fígados de camundongos com 215 dias de infestação mostrou a existência de acometimento sistematizado de toda a árvore portal desde os ramos mais calibrosos até os de pequeno calibre e vênulas de admissão (Figs. 1b, 2b, 3b, 4b) por uma endoflebite granulomatosa desenvolvida em torno de ovos do parasita que trombavam a luz dos vasos. O processo inflamatório frequentemente ultrapassava a parede vascular, envolvendo a região adjacente ao vaso.

Freqüentemente, estabeleciam-se granulomas na emergência de vênulas de admissão e de vasos de pequeno calibre, no ponto em que cruzavam o conjuntivo peri-portal do tronco principal. O exame de cortes ao acaso destas regiões, fazia supor que processos inflamatórios e fibróticos estabeleciam-se em torno do vaso de grande calibre independente-

mente da presença de ovos (Fig. 1A) ou, então, que estes poderiam atravessar a parede vascular e se colocar no conjuntivo adjacente (Fig. 2A). O estudo seriado, porém, veio mostrar que nestes locais a posição real dos ovos era no interior dos pequenos vasos e que os processos inflamatórios e fibróticos eram secundários à sua presença (Figs. 1B e 2B).

A fibrose septal, nome dado a faixas finas de fibrose que cortam o parênquima, envolvia vasos que continham ovos desacompanhados de grande reação inflamatória (Figs. 4A, 4B).

DISCUSSÃO

Diversas teorias procuram explicar a formação da fibrose de SYMMERS⁵. BOGLIOLO⁵ acredita que os ovos do parasita atravessem a parede vascular para se depositarem no conjuntivo peri-portal, dando origem a processos de inflamação e fibrose⁵. Em nosso material, os ovos que aparentemente se depositavam no conjuntivo peri-portal localizavam-se no interior de vasos de menor calibre que cruzavam aquela região ao emergirem do tronco principal. Ali estimulavam eles o aparecimento de processo inflamatório que se propagava à região peri-vascular.

ANDRADE² considera ser o processo de fibrose muito sistematizado para se originar da confluência de granulomas e prefere correlacioná-lo com a hepatite peri-portal². Em nosso material, cortes seriados vieram correlacionar sistematicamente a hepatite peri-portal com a presença de ovos.

A gênese da hipertensão portal esquistossomótica é também altamente discutida. A maioria dos pesquisadores ressalta ser a esquistossomose mansônica hepática, doença vascular de natureza obstrutiva^{1, 3, 7, 11}. Tal, porém, não é a opinião de BOGLIOLO, o qual, injetando vinilite na árvore portal de casos humanos de Symmers, encontrou vasta rede vascular recobrando os ramos portais de maior calibre⁶. Para esse Autor, a hipertensão portal esquistossomótica decorreria de processo de neoformação vascular que determinaria aumento do leito portal. Para explicar uma hipertensão ocorrendo em leito vascular aumentado, BOGLIOLO alega uma presumível perda de elasticidade das paredes dos vasos neoformados.

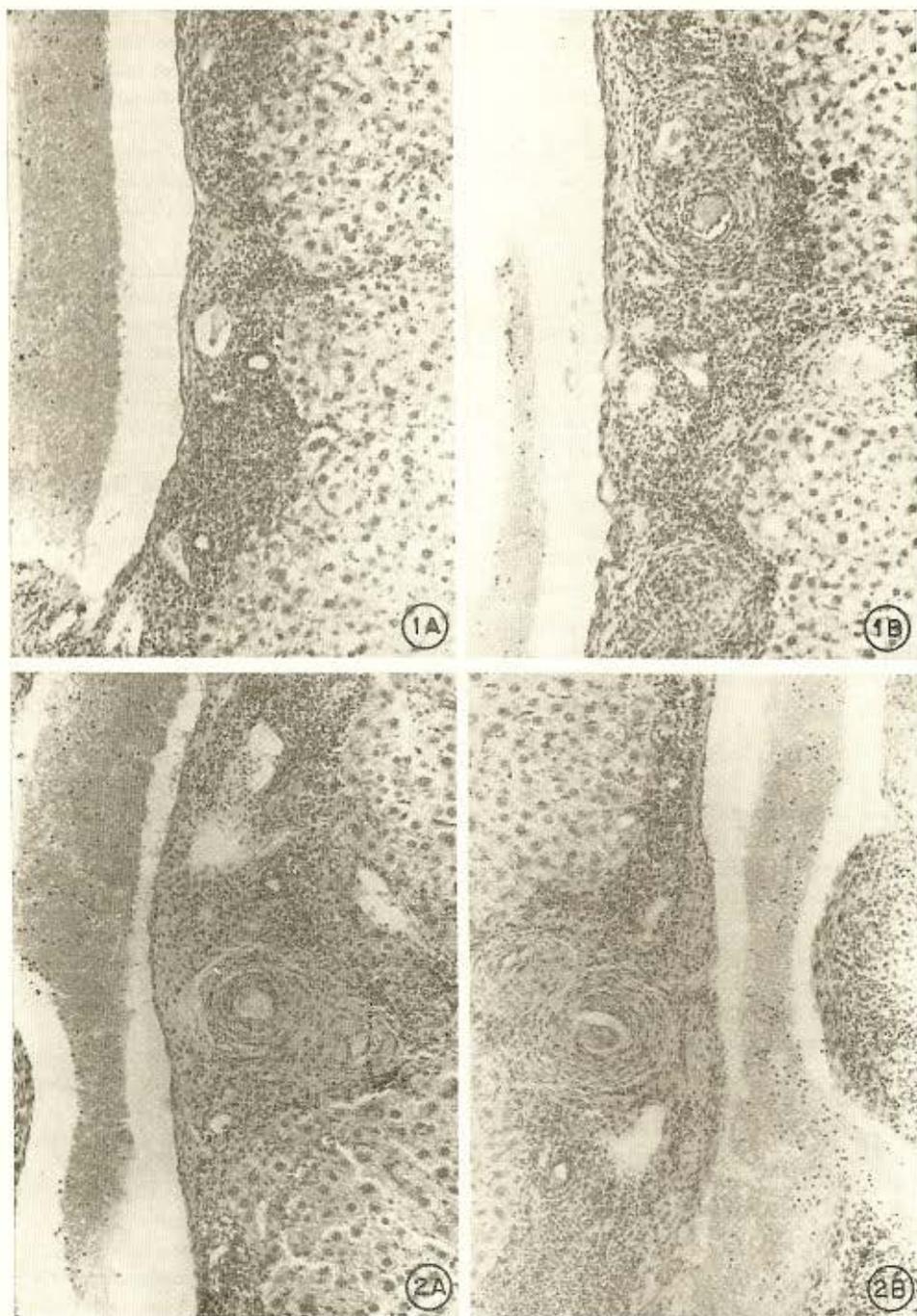


Fig. 1A — "Hepatite portal" aparentemente formada em torno de um grande ramo da Porta. Não se vêem granulomas esquistossomóticos. Hematoxilina — Eosina, 100 \times . Fig. 1B — Cortes seriados da mesma região mostram a relação entre a "hepatite portal" e a presença de granulomas. H.E., 100 \times . Fig. 2A — Granulomas esquistossomóticos formados em torno de ovos que aparentemente atravessaram a parede de um grande ramo e se colocaram no conjuntivo perivascular. H.E., 100 \times . Fig. 2B — Corte mostrando que granulomas na posição da Fig. 2A realmente se estabelecem em torno de ovos que ocluem vênulas de pequeno calibre, as quais, nascendo do ramo portal maior, cruzam o conjuntivo periportal em direção ao parênquima. H.E., 100 \times .

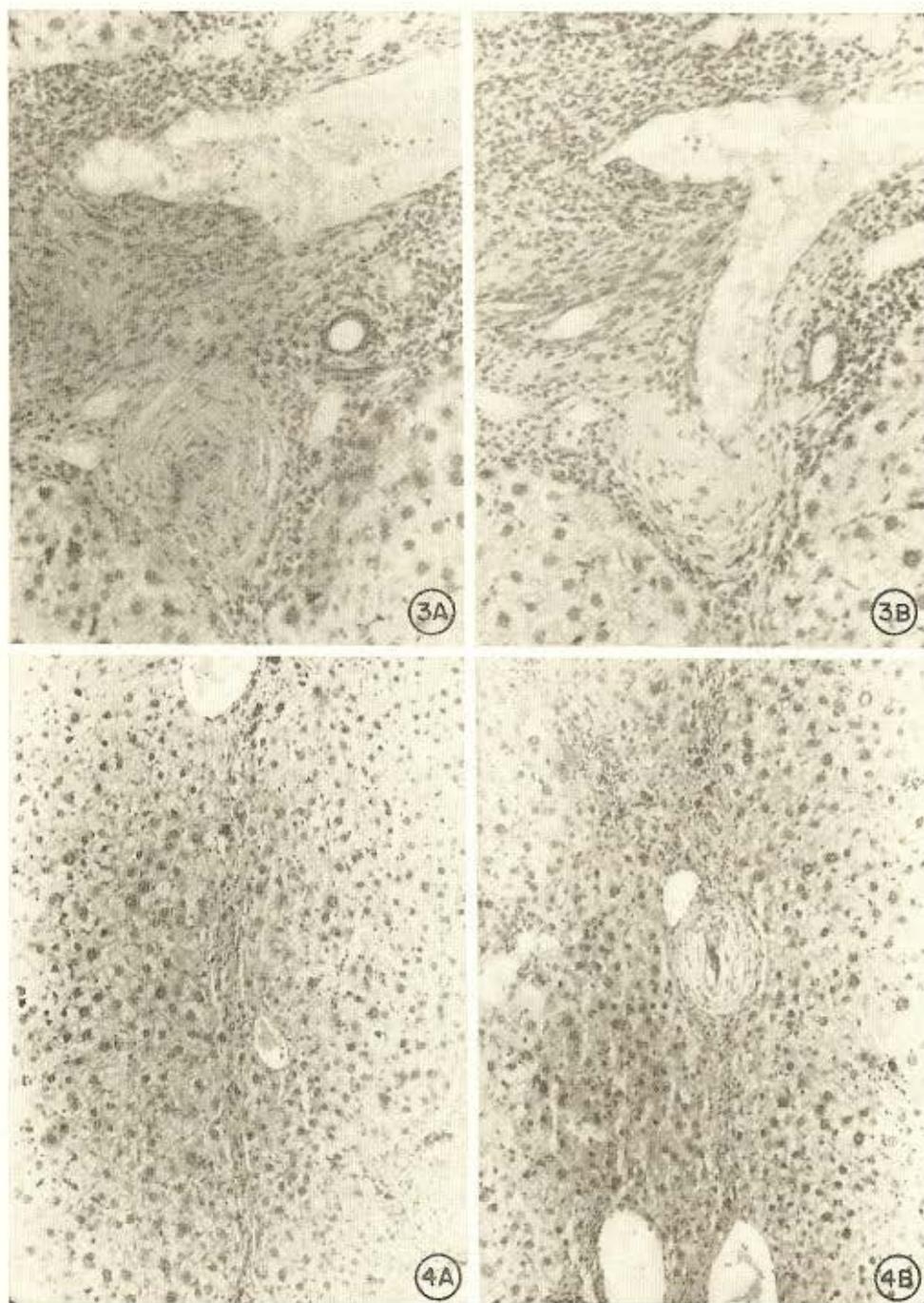


Fig. 3A — Granuloma acompanhado de fibrose incipiente. H.E., 100 \times . Fig. 3B — Corte seriado da região mostrando posição intralaminal do granuloma anterior. H.E., 100 \times . Fig. 4A — "Fibrose septal" H.E., 100 \times . Fig. 4B — Cortes seriados da região vista acima mostram que a "fibrose septal" se forma em torno de finos vasos contendo ovos de *S. mansoni* em sua luz. H.E., 100 \times .

Esta teoria é altamente considerada em nosso meio, apesar de contradizer a lei de Poiseuille que reza ser a pressão de um fluido em movimento no interior de um vaso inversamente proporcional ao seu diâmetro¹⁰.

Os resultados do presente trabalho sugerem que na fibrose de Symmers murina, a lesão fundamental é uma endoflebite granulomatosa que obstrói vasos de todos os calibres, diminuindo o leito portal. Isto nos proporciona uma explicação aceitável para o desenvolvimento da hipertensão e concordante com as leis de hemodinâmica conhecidas.

A localização intravascular dos ovos foi sistematicamente demonstrada, o acometimento do conjuntivo peri-portal se fazendo por extensão do processo inflamatório e fibroblástico peri-ovular.

As vênulas de admissão se dilatam enormemente quando obstruídas por ovos e granulomas, como, aliás, já demonstrara CHEEVER⁷. Os vasos assim dilatados podem sugerir a existência de uma rede vascular neoformada como quer BOGLIOLO⁶.

A fibrose septal que ANDRADE sugere ser de origem isquêmica^{2,4}, foi vista decorrer da presença de ovos em vasos de pequeno calibre desacompanhados de grande reação inflamatória. Aparentemente a intensidade da inflamação varia com a idade do ovo e a data de sua implantação no vaso.

A hipótese de que a fibrose de Symmers e a hipertensão portal que lhe sucede sejam secundárias a uma endoflebite granulomatosa sistematizada e não a uma peripileflebite que decorresse puramente de fenômenos imunológicos ou tóxicos tem grande importância clínica, já que indicaria a necessidade de serem tratados os pacientes acometidos por esquistossomose em qualquer uma de suas formas com o objetivo de suprimir-se a oviposição. Em vista da importância prática destas conclusões, estes estudos estão em prosseguimento.

SUMMARY

Experimental induction of Symmers' fibrosis in mice

Symmer's fibrosis was induced in mice, through infestation with small numbers of *Schistosoma mansoni* cercariae.

Serial histological sections of the livers showed that periportal fibrosis, portal hepatitis and septal fibrosis are secondary to a granulomatous endoflebitis involving systematically the portal tree from its main branch down to the admission venules.

Eggs in extra-vascular position were never found.

In opposition to the theories admitting a volume increase of the portal tree in such condition, the hypothesis that the schistosomal hepatic disease is of an obstructive nature explains better the portal hypertension which frequently follows it.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AIDAROS, S. M. & SOLIMAN, L. A. M. — Portal Vascular changes in human bilharzial cirrhosis. *J. Path. Bact.* 82:19-22, 1961.
2. ANDRADE, Z. A. — Hepatic schistosomiasis. Morphological aspects. In *Progress in Liver Disease*. Vol. II. New York, GRUME and STRATTON, 1965, pp. 228-242.
3. ANDRADE, Z. A. & CHEEVER, A. W. — Alterations of the intrahepatic vasculature in hepato-splenic schistosomiasis mansoni. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 20:425-432, 1971.
4. ANDRADE, Z. A. & PRATA, A. — Asymptomatic schistosomiasis studied by needle biopsy of the liver. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 12:854-858, 1963.
5. BOGLIOLO, L. — Quinta contribuição ao estudo da esquistossomose mansônica hépato-esplênica. Análise das teorias patogênicas da lesão hepática com especial referência à forma de Symmers. *Hospital (Rio)* 52:271-306, 1957.
6. BOGLIOLO, L. — Segunda contribuição ao conhecimento do quadro anatômico do fígado na esquistossomose mansônica hépato-esplênica. *Hospital (Rio)* 47:507-542, 1955.
7. CHEEVER, A. — Hepatic vascular lesions in mice infected with schistosomiasis mansoni. *Arch. Path.* 72:648-657, 1961.
8. DIAS, C. B. — A síndrome hépato-esplênica na esquistossomose mansônica. Tese. Belo Horizonte, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 1952.

DIAS, R. P. & ALVARENGA, R. J. — Indução experimental da fibrose de Symmers em camundongos. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15:60-65, 1973.

9. ELIAS, H. — A re-examination of the structure of the mammalian liver. *Amer. J. Anat.* 85:379-456, 1959.
10. GANONG, W. — *Review of Medical Physiology*. 3.^a ed. California, Lange Medical Publications, 1967, pág. 459.
11. LICHTENBERG, F. — Lesions of intra-hepatic portal radicles in Manson's schistosomiasis. *Amer. J. Path.* 31:757-771, 1955.
12. PEREIRA, A. — *Esquistossomose Mansônica*. Rio de Janeiro. Monografia apresentada à Academia Nacional de Medicina, 1951.
13. WARREN, K. S. — The pathogenesis of "Clay-pipe stem Cirrhosis" in mice with chronic schistosomiasis mansoni, with a note on the longevity of the schistosomes. *Amer. J. Path.* 49:477, 1966.

Recebido para publicação em 11/7/1972.