

CARACTERÍSTICAS DA REAÇÃO INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM FORMA HEPATESPLÊNICA DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA E CALAZAR

Dilson José FERNANDES ⁽¹⁾ e Heonir ROCHA ⁽²⁾

RESUMO

Analisando as características da reação inflamatória subsequente a uma escarificação cutânea (técnica de REBUCK & CROWLEY, modificada), em pacientes com calazar, esquistossomose mansônica hepatesplênica, em indivíduos normais e em pacientes controle (hospitalizados por condições variadas, com leucograma normal e sem esquistossomose mansônica), foram observados os seguintes fatos: 1) A migração leucocitária em pacientes com calazar mostrou-se retardada e muito inferior à normal; o número de células mononucleares, entretanto, aumentou de 20% na 4.^a hora, para cerca de 70% nas 7.^a e 8.^a horas de observação; 2) Na forma hepatesplênica de esquistossomose mansônica, também foi diminuída e um pouco retardada a migração de células inflamatórias; 3) Em indivíduos do grupo controle (sem esquistossomose mansônica, sem esplenomegalia, e com leucograma normal), a migração leucocitária foi ligeiramente inferior à observada em indivíduos normais; 4) A diminuição da resposta inflamatória de pacientes com calazar e esquistossomose hepatesplênica, deve estar relacionada, em parte, à leucopenia observada nestes casos; 5) Sugere-se que a deficiência de defesa celular do hospedeiro com calazar e com forma hepatesplênica de esquistossomose mansônica, pode indicar suscetibilidade aumentada a determinadas infecções.

INTRODUÇÃO

Como se sabe, em infecções piogênicas o destino de um inoculum bacteriano depende, em parte, da quantidade e virulência do agente infetante, e da parte do hospedeiro, da rapidez e intensidade do afluxo leucocitário ⁴, entre outros fatores. Havendo retardo ou deficiente migração leucocitária, fica facilitada a multiplicação do agente infetante. De fato, estudos prévios realizados em coelhos tornados acidóticos ⁸, em pacientes leucêmicos ⁵, em pacientes com queimaduras extensas ¹, mostraram suscetibilidade

aumentada à infecção coincidente com uma capacidade de resposta inflamatória retardada e insatisfatória.

PERILLIE & FINCH ⁵ referem que, a reação inflamatória está relacionada ao número de neutrófilos maduros circulantes. Tendo em vista a leucopenia e neutropenia pronunciadas que se verificam nas formas avançadas de calazar e de esquistossomose mansônica hepatesplênica ³, pareceu-nos de interesse verificar as características da reação inflamatória em portadores destas condições.

Trabalho realizado no Hospital Prof. Edgard Santos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, com a ajuda do National Institutes of Health (Grant — AI 07022-01)

- (1) Assistente de Ensino, Departamento de Clínica Médica (Serviço de Terapêutica Clínica)
(2) Professor, Departamento de Clínica Médica (Serviço de Terapêutica Clínica)

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 38 indivíduos, distribuídos nos seguintes grupos:

1) *Grupo normal* — Formado por 7 adultos jovens, todos do sexo masculino, com idade entre 21 e 30 anos, sem qualquer doença aparente. Este grupo se constituiu de médicos residentes do Hospital que, voluntariamente, se prestaram para o estudo. Em todos eles o leucograma estava normal por ocasião da prova.

2) *Grupo controle* — Constituído de 8 pacientes hospitalizados, sem esplenomegalia, sem esquistossomose mansônica, portadores de afecções que não alteravam o leucograma, e que não se acompanhavam de suscetibilidade aumentada à infecção. Neste grupo havia 7 mulheres e 1 homem, e as idades variavam de 8 a 65 anos. Neste grupo os diagnósticos principais foram varizes dos membros inferiores em 3, úlcera péptica, hipertensão arterial, megacólon, necrose asséptica do fêmur e neuralgia pós-herpética, um doente de cada.

3) *Grupo esquistossomose hepatesplênica* — Constituído de 17 pacientes, 13 homens e 4 mulheres, com idade variável entre 22 e 55 anos, hospitalizados para possível tratamento cirúrgico da hipertensão portal. O diagnóstico de esquistossomose mansônica foi feito pelo exame parasitológico de fezes ou através de biopsia hepática. Em apenas dois doentes o leucograma revelou cifras de 4.200 leucócitos por mm³, sendo que, todos os demais mostraram cifras inferiores a 4.000 por mm³.

4) *Grupo calazar* — Formado de 6 pacientes, 5 destes menores de 10 anos, e um com 23 anos. Todos estes pacientes apresentavam acentuada esplenomegalia e leucopenia, com leucócitos variando entre 1.000 e 3.300 por mm³. O diagnóstico de calazar foi feito pela demonstração de *L. donovani* na medula óssea.

Migração leucocitária — Em todos os pacientes dos vários grupos experimentais foi verificada a capacidade de reação inflamatória através do teste de REBUCK & CROW-

LEY⁶, modificado por PERILLIE & FINCH⁵. A técnica consiste em fazer assepsia da pele em área da face anterior de ambos os antebraços, e, com bisturi estéril, proceder uma escarificação até atingir a camada de papilas do corium, resultando uma área arredondada com 4 a 5 mm de diâmetro. Lavar com soro fisiológico e secar com gase estéril. Cobrir a lesão com lamínula (22 mm × 22 mm) esterilizada, e recobri-la com uma esponja de borracha, fixando, depois, o conjunto com esparadrapo. As lamínulas foram trocadas de hora em hora pelo período de 8 horas, e, depois de secas, foram coradas pelo corante Wright. Depois, cada lamínula foi montada em lâmina com bálsamo de Canadá, ficando adjacentes duas lamínulas feitas em cada hora, uma do braço direito e outra do esquerdo. Durante o teste, os leucócitos migram do leito vascular até o local da inflamação e ficam na face da lamínula justaposta à lesão. Atuam como agente inflamatório, a lesão de escarificação e o atrito da lâmina em contato com a mesma. Nenhuma substância foi colocada na zona escarificada, visando a favorecer a reação inflamatória. A leitura semi-quantitativa das lâminas era feita por avaliação do número de células inflamatórias, em pequeno aumento do campo microscópico, convencionando-se as respostas como de 0 a 4+. Isto indicava desde a ausência de migração leucocitária (zero), até um máximo (4+), quando se viam numerosas células inflamatórias recobrimo a superfície da lamínula que mantinha contato com a zona erodada. Esta reação máxima se observa na 2.^a ou 3.^a hora em indivíduos normais. A leitura qualitativa para avaliação proporcional do tipo das células inflamatórias migradas, foi feita em campo de grande aumento (a seco).

RESULTADOS

A intensidade da reação inflamatória observada nos diversos grupos de doentes estudados e nos indivíduos normais está expressa na Fig. 1; a qualidade das células do exsudato inflamatório se encontra na Fig. 2.

O teste de migração leucocitária em indivíduos normais apresentou resultados semelhantes aos descritos por outros⁵. Já na 1.^a hora notava-se grande afluxo de leucócitos (granulócitos neutrófilos e, às vezes alguns eosinófilos), e na 2.^a ou 3.^a hora o afluxo máximo de leucócitos, com todo o campo microscópico cheio de granulócitos. Em alguns casos, já na 3.^a hora apareceram raras células mononucleares, porém na 4.^a e 5.^a hora foi sempre freqüente a presença dessas células numa proporção de 20-30%. Os mononucleares iam aumentando gradualmente em proporção, sendo que na 8.^a hora o número variava de 30 a 70%, com média de 57%. Os granulócitos sempre se apresentaram com morfologia íntegra, nas primeiras horas, demonstrando, já nas últimas horas, alguns vacúolos e sinais de fragilidade. Os mononucleares apresentaram o núcleo com estrutura fina e contorno irregular, e abundante citoplasma. Estas características foram mais evidentes nas últimas horas.

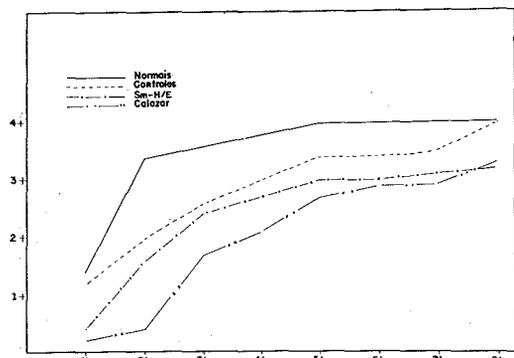


Fig. 1 — Intensidade da reação inflamatória de pacientes portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica e calazar. Notar o retardo e a inibição da migração leucocitária, em comparação aos grupos normal e controle.

Nos indivíduos do grupo controle notamos uma resposta inflamatória inicial um pouco diminuída, embora a partir da 5.^a hora a migração leucocitária fosse praticamente normal. Os mononucleares também começaram a surgir na 3.^a hora (escassos), ascendendo para 15-20% na 4.^a hora. Já na 8.^a hora,

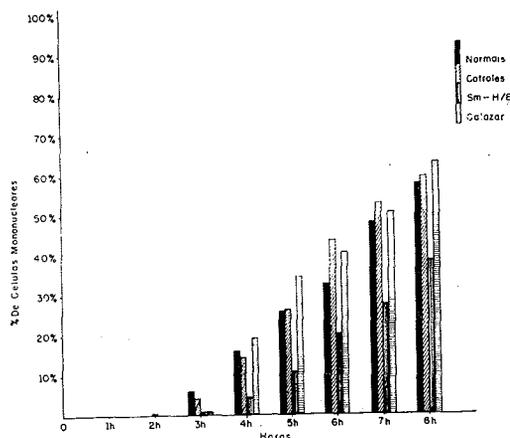


Fig. 2 — Percentagem de mononucleares no exsudato inflamatório de portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica e calazar, indivíduos normais e no grupo controle. Notar a proporção mais elevada de mononucleares no calazar, e menor na esquistossomose mansônica.

tivemos cerca de 30% a 80% destas células, com média de 58%.

Os casos de calazar apresentaram nítido retardo na migração dos leucócitos, com afluxo quase inexistente nas primeiras 2 a 3 horas; na 4.^a hora, notava-se apenas 2+ de afluxo leucocitário, e na 8.^a hora apenas 3+. Os mononucleares, às 4 horas presentes em cerca de 20%, aumentaram gradativamente, sendo vistos na 8.^a hora numa proporção média de 62% (variando de 30 a 92%). Devido ao menor afluxo de granulócitos, os mononucleares se apresentaram com taxas relativas superiores aos neutrófilos nos exsudatos das últimas horas. Os granulócitos se apresentaram com sinais de degeneração mais acentuada do que nos indivíduos normais.

Os pacientes com esquistossomose mansônica hepatoesplênica apresentaram um retardo e uma diminuição quantitativa de reação inflamatória nas 2 primeiras horas, sendo que, ainda na 3.^a hora a migração era apenas 2+, cerca da metade daquela verificada em normais. De 4 horas em diante, o afluxo de leucócitos se estabilizava em 3+, à exceção de 3 casos em que a resposta se mostrou normal. Os mononucleares surgiram na 3.^a hora, muito escassos, atingindo,

na 4.^a hora, a proporção de 5% na maioria dos casos. Daí por diante, o número de mononucleares aumentava, alcançando uma média de 38% na 8.^a hora (com variação de 15% a 70%), como se pode verificar na Fig. 2.

Na Fig. 3 mostramos a intensidade da resposta inflamatória, e percentagem de mononucleares de um caso bem representativo de cada um dos grupos estudados (normal, controle, calazar e esquistossomose mansônica). Fica bem evidente a inibição da resposta inflamatória no calazar e na esquistossomose mansônica hepatoesplênica.

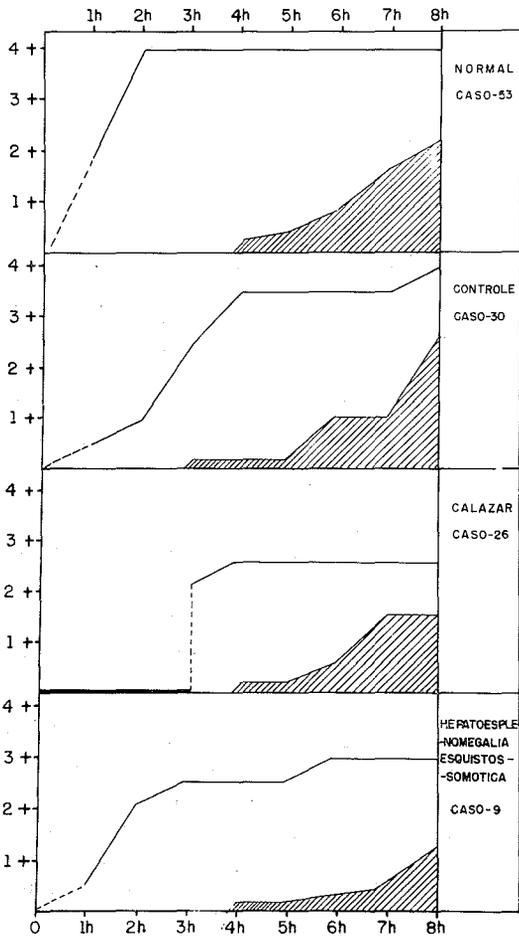


Fig. 3 — Intensidade da reação inflamatória e percentagem de mononucleares em um exemplo representativo de cada um dos grupos estudados. Notar o acentuado retardo da migração leucocitária no calazar, e a inibição da resposta inflamatória na esquistossomose mansônica e calazar.

DISCUSSÃO

Utilizando a técnica de REBUCK & CROWLEY⁶ modificada, foi possível demonstrar um retardo no início, e uma diminuição na intensidade da reação inflamatória em pacientes com calazar e com forma hepatoesplênica de esquistossomose mansônica. Estas alterações foram mais acentuadas nos portadores de calazar.

MILES & col.⁴ demonstraram que a prontidão com que se faz o afluxo leucocitário é um importante determinante da falência ou sucesso da invasão microbiana. Existem demonstrações clínicas e experimentais comprovando este importante princípio.

Utilizando técnica de escarificação cutânea semelhante à que empregamos, PERILLIE & FINCH⁵ demonstraram, em casos de leucemia aguda e crônica, uma resposta celular inflamatória retardada e diminuída com deficiente afluxo de granulócitos. Este fato, dizem os Autores, se correlaciona ao aumento de suscetibilidade à infecção verificada nestas condições. Fato semelhante foi observado por BALCH & col.¹, em grandes queimados. Por outro lado, uma inibição da migração de mononucleares, verificada por HERSH & col.² em pacientes após o uso de agentes alquilantes, também se relacionou a uma incidência maior de complicações infecciosas. SHELDON⁹, também já havia demonstrado, em coelhos tornados acidóticos, uma correlação entre o retardo da reação inflamatória e a multiplicação do agente infetante inoculado no tecido celular subcutâneo desses animais. Até mesmo em órgãos, a importância da capacidade de reação inflamatória foi bem demonstrada. No rim, o córtex, que evidencia uma migração leucocitária mais eficiente do que a zona medular, é também mais resistente à infecção⁷. Se se inibe a resposta inflamatória, esta zona se torna bem mais vulnerável.

Em parte, a pobre resposta inflamatória observada em nossos casos de calazar e esquistossomose mansônica deve estar relacionada à leucopenia presente, geralmente intensa. No calazar as células reticulares da medula óssea se diferenciam para a formação de macrófagos. Às vezes, a medula pode se tornar desértica de células sanguíneas³. Na forma hepatoesplênica da esquis-

tossomose, por outro lado, a leucopenia e neutropenia se acompanham de medula óssea hiperplástica com parada de maturação dos neutrófilos. Em ambas as condições, o pequeno número de granulócitos circulantes deve estar relacionado à reação inflamatória diminuída desses casos. Entretanto, este fato, somente, não deve explicar a grande inibição verificada. Em estudos adicionais conseguimos demonstrar que, após a esplenectomia em portadores de esquistossomose mansônica, mesmo na vigência de número normal de leucócitos, ou acima do normal, persiste uma inibição na migração leucocitária⁸.

Foram notadas algumas diferenças na capacidade de resposta inflamatória local de pacientes com calazar e com forma hepatoesplênica de esquistossomose mansônica (Figs. 1, 2 e 3).

1) No calazar, o início do afluxo de leucócitos foi mais retardado e a resposta inflamatória se mostrou, em geral, mais inibida do que nos casos de esquistossomose mansônica. 2) No calazar houve, proporcionalmente, maior número de células mononucleares no exsudato inflamatório. Este número foi também superior ao observado em indivíduos normais, e no grupo controle. Embora estas células sejam fagócitos ativos, só atingem o local do processo inflamatório 3 a 4 horas após a lesão, quando, às vezes, já se processou multiplicação e invasão do agente infetante. 3) Na esquistossomose mansônica hepatoesplênica foram vistos mais eosinófilos no exsudato inflamatório e no sangue periférico. Este fato apenas comprova o poder de migração destas células.

Foi curioso o fato de indivíduos do grupo controle, com leucograma normal, e sem afecções que pudessem, reconhecidamente, alterar a capacidade de resposta inflamatória, evidenciassem uma migração leucocitária inferior à dos normais. Para este fato não foi encontrado explicação aparente.

A presente observação sugere que o hospedeiro, no calazar e na esquistossomose mansônica hepatoesplênica, apresenta uma provável diminuição de defesa celular. Não surpreendendo portanto, que venha a de-

monstrar aumentada suscetibilidade a processos infecciosos.

SUMMARY

Characteristics of the inflammatory reaction in patients with hepatosplenic forms of Manson's schistosomiasis and Kala-Azar

The leukocytic migration in patients with Kala-Azar, schistosomiasis *mansoni*, normal individuals (apparently healthy) and a control group (diseases not affecting the white cells or the host resistance to infection) was studied by the skin window technique. The following facts were observed: 1) There was a delayed and inhibited leukocytic migration in patients with Kala-Azar; the number of mononuclear cells, however, was proportionally greater than normal, exhibiting an increase to 70% to 80% in the 7th hour; 2) In patients with the hepato-splenic form of schistosomiasis *mansoni*, leukocytic migration was also delayed and depressed, less so than in Kala-Azar; 3) This inhibition of the cellular reaction in the inflammatory exudate may be related in part to the intense leukopenia often observed in those cases; 4) In patients of the control group the inflammatory reaction was somewhat inferior to that seen in normals; 5) It is suggested that this deficient leukocytic migration seen in Kala-Azar and schistosomiasis *mansoni* may possibly indicate an increased susceptibility of patients with those diseases to some infections.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BALCH, H. H.; WALTERS, M. & KELLEY, D. — Resistance to infection in burned patients. *Ann. Surg.* 157:1-19, 1963.
2. HERSH, E. M.; WONG, V. G. & FREIREICH, E. J. — Inhibition of the local inflammatory response in man by antimetabolites. *Blood* 27:38-48, 1966.
3. JAMRA, M. — Patogenia das alterações hematológicas da leishmaniose visceral (calazar). *Rev. Assoc. Med. Brasil.* 7:170-177, 1961.
4. MILES, A. A.; MILES, E. M. & BURKE, J. — The value and duration of defense reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria. *Brit. J. Exp. Path.* 38: 79-96, 1957.

FERNANDES, D. J. & ROCHA, H. — Características da reação inflamatória em pacientes com forma hepatoesplênica de esquistossomose mansônica e calazar. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 9:129-134, 1967.

5. PERILLIE, P. E. & FINCH, S. C. — The local exudative cellular response in leukemia. *J. Clin. Invest.* 39:1353-1357, 1960.
6. REBUCK, J. W. & CROWLEY, J. H. — A method of studying leukocytic functions *in vivo*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 59:757-805, 1955.
7. ROCHA, H. & FEKETY, R. F. — Acute inflammation in the renal cortex and medulla following thermal injury. *J. Exp. Med.* 119:131-138, 1964.
8. SCHILLER, C. F.; FERNANDES, D. J. & ROCHA, H. — Reação inflamatória local de pacientes com esquistossomose mansônica antes e após esplenectomia (Em publicação).
9. SHELDON, W. H. & BAUER, H. — The development of the acute inflammatory response to experimental cutaneous mucormycosis in normal and diabetic rabbits. *J. Exp. Med.* 110:845-852, 1959.

Recebido para publicação em 20/9/1966.