

ESTUDO MORFOLÓGICO DA ESQUISTOSSOMOSE ESPONTÂNEA DA PREÁ (*Cavia aperea aperea*)

Zilton A. ANDRADE (1)

RESUMO

Estudo morfológico de 10 preás (*Cavia aperea aperea*) com infecção natural pelo *S. mansoni* demonstrou que estes roedores, a despeito de albergarem grande número de vermes de ambos os sexos, com grande produção de ovos, apresentam apenas lesões granulomatosas no fígado e no intestino, na ausência de fibrose portal, de lesões vasculares evidentes, disseminadas, de hepatite portal, sem sinais de hipertensão portal e sem modificações na estrutura esplênica. Nestes animais os ovos raramente atingem o estágio maduro e a esquistossomose, nos mesmos, reflete de certo modo a atuação de todos os fatores parasitários, praticamente com a exclusão de um elemento: o ôvo maduro, que assim aparece como tendo importância patogênica fundamental. O bloqueio da maturação ovular possivelmente constitui um mecanismo de resistência, natural ou adquirida, dos mais eficazes.

INTRODUÇÃO

A infecção natural da preá (*Cavea aperea aperea*) pelo *Schistosoma mansoni* foi verificada por MARTINS & col.¹², em 1955, e BARBOSA & col.⁶, em 1958.

Recentemente, BARRETO⁷ verificou que este roedor, que tem hábitos aquáticos e é muito numeroso em uma região de alta endemicidade da esquistossomose (Caatinga do Moura, Bahia), alberga geralmente numerosos exemplares machos e fêmeas do *S. mansoni*, com grande produção de ovos, mas estes últimos raramente atingem o estágio maduro, não aparecendo nas fezes. Situação semelhante foi observada na infecção experimental de cobaias e coelhos⁸.

Do ponto de vista da patologia da esquistossomose, as preás com infecção natural pelo *S. mansoni* oferecem interessante material para estudo, pois poderemos investigar as conseqüências morfológicas de infecções provavelmente prolongadas e repetidas por vezes, praticamente na ausência de um ele-

mento patogênico de fundamental importância — o ôvo maduro. Sabe-se que este último, embora não seja capaz de por si só induzir resistência no hospedeiro^{11, 15}, constitui, todavia, reconhecido fator de sensibilização¹⁰. O seu rico conteúdo de material polissacaríde complexo^{3, 16}, representa provavelmente importante fator antigênico. O aparecimento de anticorpos contra o *S. mansoni* e seus produtos coincide com o começo da postura¹⁴. Mercê das substâncias que o seu miracídio elimina através da casca, o ôvo maduro dá origem à reação periovular "in vitro" e à necrose periovular nos tecidos do hospedeiro. Os métodos imunológicos têm demonstrado que estas reações dependem de uma interação antígeno-anticorpo⁴. Outras alterações da esquistossomose, como a hiperplasia reticular e a plasmocitose do baço¹ e a hepatite portal² têm sido referidas como possuindo uma base de hipersensibilidade, onde os antígenos do ôvo

Fundação Gonçalo Moniz (Diretor-Geral: Prof. Aluizio Prata). Salvador, Bahia.

(1) Patologista. Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade da Bahia.

maduro poderiam ter importante participação. Por outro lado, tem-se dito que o ovo imaturo¹³ ou o ovo maduro com miracídio morto pelo calor¹⁷ provoca pouca ou nenhuma reação nos tecidos dos hospedeiros. Assim, assume considerável interesse a verificação das alterações determinadas pelo *S. mansoni* e seus produtos em um hospedeiro no qual há rica produção de ovos, mas em que estes são quase que totalmente destruídos antes de atingirem o estágio de miracídio.

Fazemos aqui um estudo morfológico da infecção natural de preás pelo *S. mansoni*, com o intuito de verificar as reações em torno de ovos não maduros e as reações gerais suscitadas pelos vários elementos esquistossomóticos, com a quase exclusão da participação dos ovos maduros nas lesões.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas 10 preás (6 machos e 4 fêmeas) capturadas em Caatinga do Moura, Bahia.

Vários destes animais tiveram as suas vísceras perfundidas pelo Dr. A. C. Barreto, para recolhimento de vermes, o qual também praticou esmagados para o estudo do oograma. Estes dados serão publicados oportunamente pelo Dr. Barreto e alguns deles, que nos foram gentilmente fornecidos, serão mencionados no corpo deste trabalho.

Após fixação pelo formol, os fragmentos de fígado, pulmão, baço, intestinos, pâncreas e coração foram incluídos em parafina e as secções obtidas foram submetidas aos seguintes métodos de coloração: Hematoxilina-eosina, hematoxilina-fosfotúngstica de Mallory, PAS, Weigert-Van Gieson para fibras elásticas e reticulares e impregnadas pela prata para reticulina, pelo método de Gomori.

RESULTADOS

O número de vermes encontrados nos animais foi geralmente muito grande. O animal n.º 8 apresentou 782 vermes de ambos os sexos, tendo o oograma revelado apenas 10% de ovos viáveis, sendo que somente 2,5% eram maduros. O n.º 9 apresentou

663 vermes, com 83,1% de ovos mortos, 16,6% viáveis e 4,7% de ovos maduros. O animal com infecção menos intensa foi o n.º 10, com 66 vermes, machos e fêmeas.

Dos achados macroscópicos chama apenas a atenção, difusa e escura pigmentação enegrecida do fígado, tanto mais intensa quanto mais densa a infecção. Apesar de enegrecido, o fígado não mostrava distorção da sua forma habitual, apenas em alguns casos se notando aumento de consistência e uma fina granularidade da superfície externa. Os sinais de hipertensão portal, tais como, esplenomegalia, varizes esofageanas, ascite ou congestão mesentérica, estiveram ausentes. Microscopicamente, as lesões variaram nos diversos órgãos.

Fígado — Considerando-se o número de lesões em torno de ovos nas várias secções histológicas, 2 casos foram considerados como apresentando envolvimento hepático discreto, 6 como moderado e 2 como tendo envolvimento severo. Os ovos imaturos íntegros, caracterizados por conteúdo basófilo, granular, globular ou celular, casca fina e ondeada ou enrugada foram observados na ausência de qualquer reação em torno (Fig. 1A). Quando estes ovos mostravam evidências de desagregação, sempre se acompanhavam de infiltração celular discreta ou moderada, com predominância de macrófagos e alguns polimorfonucleares eosinófilos (Fig. 1B). A maioria dos granulomas continha restos de ovos, não mais permitindo o reconhecimento do seu estágio, bem como cascas. Estes granulomas eram pequenos, bem delimitados na periferia, constituídos quase que exclusivamente de macrófagos, a maioria com grande quantidade de pigmento castanho escuro no citoplasma. Quando estes granulomas se formavam nos espaços porta, no seu interior podia aparecer número variável de pequenos canaliculos biliares ou proliferação de células dos ductos. Estas células parecem proliferar intensamente nesta espécie animal em resposta à irritação portal. Vários granulomas se mostravam em vias de cicatrização, com aparecimento de material hialino na parte central ou com a presença de laminações colágenas concêntricas na periferia. Estas lesões fibrosantes apareciam de reduzido tamanho em comparação aos outros

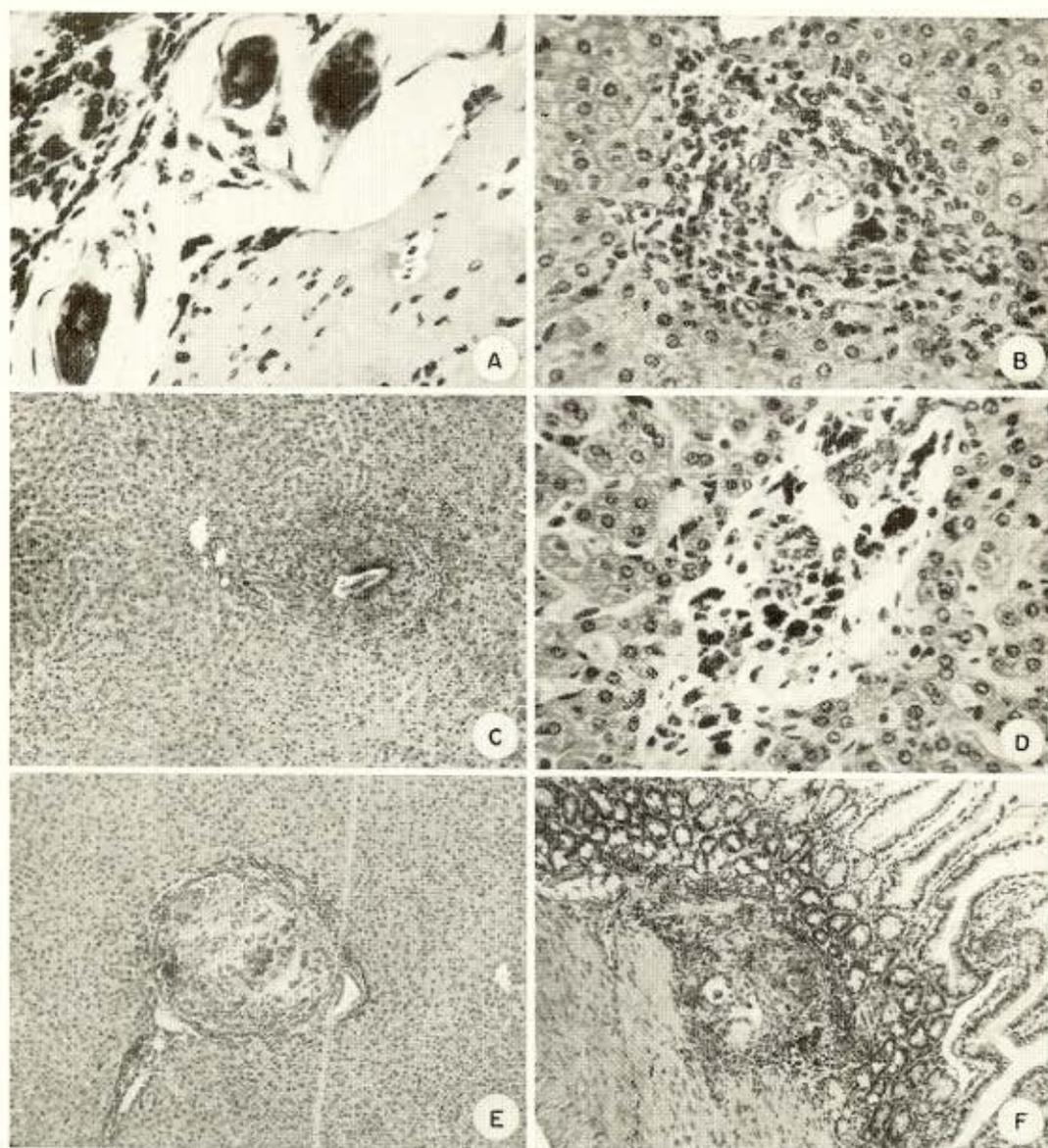


Fig. 1 — A) Ovos imaturos, basófilos, de casca fina, íntegros, sem reação inflamatória em tórno, localizados na submucosa jejunal. H.E. 430 ×.
B) Granuloma em tórno de ovo imaturo, em desintegração. A casca do ovo é fina e ondulada. O granuloma é quase exclusivamente constituído de macrófagos, pigmentados ou não. H.E. 430 ×.
C) Necrose periovarial (fenômeno de Hoepfli) em tórno de ovo maduro, em desintegração. H.E. 150 ×.
D) Espaço porta exibindo edema, discreta proliferação de ductos biliares e presença de macrófagos carregados de pigmento. H.E. 430 ×.
E) Verme morto, com reação granulomatosa bem delimitada ao seu redor, no interior de um ramo da veia porta. H.E. 120 ×.
F) Granulomas em tórno de ovos do *Schistosoma mansoni* na submucosa jejunal. H.E. 120 ×.

granulomas. Os maiores granulomas foram encontrados em torno a ovos maduros, íntegros ou em desintegração. A composição celular era a mesma dos descritos anteriormente, com o acréscimo da presença, por vezes, de muitos polimorfonucleares, a maioria eosinófilos. A necrose periovular só foi encontrada em torno de ovo maduro (Fig. 1C). Na ausência de granulomas, os espaços porta mostravam apenas ligeiro grau de edema, discreta proliferação da ductulos biliares e a presença de alguns macrófagos carregados de pigmento (Fig. 1D). Em nenhum caso se pôde observar infiltração inflamatória difusa, se estendendo ao parênquima. Também não foram observadas alterações de fleboesclerose, trombose vascular ou aspectos angiomasos. Em um caso se observou um verme adulto em desintegração, com reação inflamatória em torno, mas esta era bem delimitada, relativamente pequena e da mesma constituição citológica que os granulomas em torno de ovos maduros, com exceção da necrose periférica (Fig. 1E). Em ramos portais foram encontrados exemplares adultos do *S. mansoni* acasalados, sem reação. Excetuados os granulomas, as alterações no parênquima hepático foram discretas. Nas secções impregnadas para reticulina, podiam-se notar algumas finas faixas de colapso, com aproximação das fibrilas reticulares. Todavia, não foi observado uma nítida fibrose septal. Nenhum caso apresentou fibrose intraparenquimal, nem áreas de regeneração nodular das células hepáticas, nem qualquer tipo de necrose. As células de Kupffer apareciam numerosas, com citoplasma amplo, repleto de pigmento castanho escuro, o qual era PAS negativo.

Intestinos — Os tipos de ovos e as lesões histológicas suscitadas pelos mesmos não difeririam daquelas observadas no fígado. Estas lesões se localizavam predominantemente na submucosa, na sua porção mais próxima à "*muscularis mucosae*" (Fig. 1F) e por vezes na muscular e na serosa, sendo excepcional na mucosa. A presença de ovos sempre foi mais acentuada no intestino delgado que no cólon. Com exceção dos granulomas bem delimitados, nenhuma outra lesão esteve presente nas paredes intestinais, não havendo reação inflamatória difusa ou

fibrose focal ou difusa nas várias camadas dos intestinos.

Baço — A estrutura esplênica observada nos animais infetados não diferiu daquela observada por nós em duas outras preás não infetadas.

Outros órgãos — Em nenhum caso, nas secções dos pulmões, foram encontradas lesões esquistossomóticas ou de outra qualquer natureza. As secções de pâncreas e coração tomadas de alguns animais infetados também não exibiram alterações evidentes.

DISCUSSÃO

Os ovos do *S. mansoni* são imaturos quando postos e amadurecem nos tecidos do hospedeiro. Na camundongo, a fase de maturação leva 6 dias e os ovos maduros podem permanecer viáveis nos tecidos pelo menos de 11 a 12 dias¹³. Na preá, algo interfere com este processo de maturação de uma maneira nítida. A não ser por este fato, o roedor poderia ser considerado um bom hospedeiro para o *S. mansoni*. Por outro lado, os tecidos da preá respondem com reação granulomatosa aos ovos, aos vermes mortos e há formação de necrose peri-ovular, o chamado fenômeno de *Hoeppli*⁹, em torno de ovos maduros, o que se admite seja manifestação de hipersensibilidade. Mas, a despeito destas reações, não há distorção da arquitetura hepática, nem lesões fibróticas ou inflamatórias em desproporção com o número de elementos parasitários, nem lesões vasculares, nem evidências de hipertensão portal. Nestas circunstâncias, podemos deduzir ser o ovo maduro um elemento patogenético da maior importância na esquistossomose. Não só as lesões em torno dele são mais intensas, como também devemos considerar o seu importante papel em induzir reações de hipersensibilidade, seja de tipo imediato ou retardado. Neste particular assume importância a ausência das alterações esplênicas que refletem estimulação antigênica do sistema linforeticular¹ e das alterações de hepatite crônica portal. Esta última tem sido considerada como manifestação de reações de hipersensibilidade de tipo retardado na es-

quistossomose² e talvez seja o fator que melhor explique a fibrose portal sistematizada que aparece no homem¹⁸ e no camundongo com infecção prolongada⁵. A sua ausência, na esquistossomose da preá, sugere que sejam necessários os ovos maduros, em razoável concentração, para o aparecimento da hepatite portal. O papel dos vermes adultos, dos ovos imaturos, e também dos pigmentos, por outro lado, aparece como de importância inteiramente secundária.

O fator ou fatores que levam ao bloqueio na maturação ovular na preá são completamente desconhecidos, mas merecem ser estudados. Tal bloqueio resulta numa considerável proteção do hospedeiro e talvez seja um fundamental mecanismo de resistência à esquistossomose. PRATA¹³ verificou que no homem menos de 18% dos ovos atinge a fase de miracídio, havendo no organismo considerável destruição dos imaturos. O estudo do oograma em animais tornados resistentes e em controles poderá elucidar a questão do papel do bloqueio da maturação ovular como mecanismo de resistência. A maturação ovular parece também necessária para a passagem dos ovos para a luz intestinal. Os exames de fezes realizados por A. C. Barreto nos animais do presente estudo resultaram negativos para ovos do *S. mansoni*. Ao exame histológico, os ovos foram vistos retidos nas camadas intestinais mais profundas, especialmente na submucosa. Que tal se deva a peculiaridades de vascularização na espécie animal ou ao calibre dos vasos, é altamente improvável. Muito embora as relações entre maturação ovular e extrusão na luz intestinal ainda necessitem ser melhor conhecidas, o aparecimento de miracídio com a sua secreção histolítica parece ser elemento fundamental. Por fim, devemos salientar que as características da esquistossomose da preá não devem ser imputadas a uma cêpa especial do *S. mansoni*, pois na área em que os animais foram capturados a doença humana tem alta prevalência e gravidade. Também caramujos lá capturados eliminaram cercárias que causaram doença grave em ratos silvestres (*Oryzomys laticeps*), com alta percentagem de ovos maduros (A. C. Barreto, informação pessoal).

SUMMARY

Anatomopathological study of schistosomiasis in naturally infected Cavia aperea aperea

Ten "preás" (*Cavia aperea aperea*) found naturally infected with *Schistosoma mansoni* showed a severe worm burden with a high egg production. In spite of that, morphological lesions consisted only of small granulomas in the liver and intestines. Portal hepatitis, portal fibrosis, or vascular lesions were absent and no distortion of liver architecture was seen. No evidence of portal hypertension and no splenic changes could be disclosed. In this rodent host schistosome eggs rarely reach the miracidial stage and, thus, schistosomiasis reflects somehow the participation of all the parasitic stimuli except the mature egg. The latter, then, must be a fundamental pathogenetic factor. It is suggested that blockage to egg maturation may be a highly efficient mechanism of resistance in schistosomiasis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, Z. A. — Aspectos experimentais da esplenomegalia da esquistossomose. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 4:249-255, 1962.
2. ANDRADE, Z. A. — A hepatite crônica esquistossomótica. *Hospital* (Rio de Janeiro) 62:171-184, 1962.
3. ANDRADE, Z. A. & BARKA, T. — Histochemical observations on experimental schistosomiasis of mouse. *Am. J. Trop. Med.* 11:12-16, 1962.
4. ANDRADE, Z. A.; PARONETTO, F. & POPPER, H. — Immunocytochemical studies in schistosomiasis. *Am. J. Path.* 39:589-598, 1961.
5. ANDRADE, Z. A. & WARREN, K. S. — Mild prolonged schistosomiasis of mice. (Alteration in host response with time and the development of portal fibrosis). *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 1964. (No prelo).
6. BARBOSA, F. S.; COELHO, M. V. & COUTINHO-ABATH, E. — Infecção natural e experimental de alguns mamíferos de Pernambuco por *Schistosoma mansoni*. *Rev. brasil. malariol. doenças trop.* 10:137-144, 1958.

7. BARRETO, A. C. — Animais como reservatórios de esquistossomos humanos. (Relatório apresentado aos VII Congressos de Med. Trop. & Malária, Rio de Janeiro, setembro, 1963).
8. CUNHA, A. S.; PELLEGRINO, J.; OLIVEIRA, C. A. & ALVARENGA, R. J. — Observações sobre o oograma em cobaias e coelhos experimentalmente infestados com *Schistosoma mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 4:242-248, 1962.
9. HOEPLI, R. — Histological observations in experimental schistosomiasis japonicum. *Chinese M. J.* 46:1179-1186, 1932.
10. LICHTENBERG, F. — Host response to eggs of *Schistosoma mansoni*; I. Granuloma formation in the unsensitized laboratory mouse. *Am. J. Path.* 41:711-730, 1962.
11. LICHTENBERG, F.; SADUN, E. H. & BRUCE, J. I. — Host response to eggs of *Schistosoma mansoni*; III. The role of eggs in resistance. *J. Infect. Dis.* 113:113-122, 1963.
12. MARTINS, A. F.; MARTINS, G. & BRITO, R. S. — Reservatórios silvestres do *Schistosoma mansoni* no Estado de Minas Gerais. *Rev. brasil. malariol. doenças trop.* 7:259-265, 1955.
13. PRATA, A. — Biopsia retal na esquistossomose. Bases e aplicações no diagnóstico e tratamento. Tese — Salvador, Bahia, 1957.
14. SADUN, E. H. & WALTON, B. C. — Studies on the host parasite relationships to *Schistosoma japonicum*; II. Quantitative changes in the concentration of serum proteins in humans and rabbits. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 7:500-504, 1958.
15. SMITHERS, S. R. — Stimulation of acquired resistance to *Schistosoma mansoni* in monkeys. Role of eggs and worms. *Exper. Parasitol.* 12:263-273, 1962.
16. SMITHERS, S. R. & WILLIAMSON, J. — Antigenic polysaccharide material in cercariae and eggs of *Schistosoma mansoni*. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med.* 55:308-309, 1961.
17. SOROUR, M. F. — The pathology and morbid histology of Bilharzial lesions in various parts of the body. *C. R. Cong. Internat. Med. Trop. et d'Hyg., Le Caire* 4:321-329, 1928.
18. SYMMERS, W. St. C. — Note on a new forma of liver cirrhosis due to the presence of the ova of *Bilharzia haematobia*. *J. Path. & Bact.* 9:237-239, 1904.

Recebido para publicação em 26/6/1964.