

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA MALÁRIA

II — Patologia do fígado na malária aguda

Thales de BRITO ⁽¹⁾, João Alves MEIRA ⁽²⁾ e Orlando Natale BASSOI ⁽³⁾

RESUMO

Foram estudadas as alterações hepáticas no decurso da malária aguda através de punções-biopsia, algumas repetidas no mesmo paciente. Pôde-se comprovar a existência de verdadeira hepatite malárica, caracterizada por quadro degenerativo e regenerativo para o lado das células hepáticas e infiltrado portal, predominantemente histiocitário. Os achados foram sempre mais acentuados na região centrolobular.

Dentre as alterações regressivas assinalaram a presença de corpúsculo tipo Councilman, semelhante àquele visto na hepatite a vírus, febre amarela e quadros experimentais de anóxia hepática. Êste fato, juntamente com a predominância das lesões no centro dos lóbulos, sugere fortemente que na gênese da hepatite malárica desempenhe papel fundamental a anóxia local, mediada seja através da destruição sucessiva de hemácias durante as crises e aproveitamento da hemoglobina por parte do parasito, seja através de fenômenos locais que levam à tumefação de células hepáticas e conseqüente restrição dos sinusóides. A necrose centrolobular foi vista apenas uma vez.

Dentre as alterações regenerativas foram assinaladas mitoses freqüentes em células hepáticas ao lado de elementos multinucleados, provavelmente resultantes de reprodução por amitose. A hiperplasia de células de Kúpffer foi considerada como representação local da reatividade do sistema retículo-endotelial como um todo, que é vista particularmente nesta parasitose.

A hepatite malárica é leve e fugaz na maioria das vêzes, o que está de acôrdo com o encontro de provas de função hepática pouco alteradas.

INTRODUÇÃO

O presente trabalho visa estudar as alterações histopatológicas hepáticas encontradas por meio da punção-biopsia do fígado com agulha (Vim-Silverman) em doentes com malária. Todos os pacientes foram estudados clinicamente e observados com vários exames de laboratório (exames hematológicos, provas funcionais do fígado, etc.) antes e após a terapêutica. Êstes dados serão ob-

jeto de outro trabalho em que se fará, de forma mais circunstanciada, o estudo das correlações clínicas e funcionais com o quadro histopatológico do fígado na infecção malárica cuja descrição, como foi dito, constitui a nossa principal preocupação.

O comprometimento hepático na malária já tem sido suficientemente estudado, tanto na infecção adquirida em condições natu-

(1) Patologista (Instituto de Medicina Tropical de São Paulo — Diretor: Prof. Carlos da Silva Lacaz).

(2) Professor Catedrático (Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Hospital das Clínicas da FMUSP).

(3) Assistente extranumerário (Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias).

rais como também na malária artificialmente provocada com fins terapêuticos. Na literatura, bastante numerosa a êste respeito, existem contribuições alicerçadas em observações realizadas após peritoneoscopias com biopsias dirigidas, permitindo inclusive o estudo do aspecto macroscópico do fígado, e outros em que só as alterações microscópicas foram estudadas com punções-biopsia com agulha. Todavia a conclusão dos autores não é uniforme, máxime no que diz respeito às lesões hepatocelulares causadas pela malária, que, como adiante mencionamos, são mesmo negadas por alguns, no sentido de verdadeira hepatite.

Tal fato, porém, é de suma importância para a devida correlação entre os dados clínicos e as chamadas provas funcionais do fígado e, assim, para a exata interpretação do comprometimento hepático na parasitose em aprêço. Justifica-se, portanto, a nosso ver, a presente publicação.

MATERIAL E MÉTODOS

Consta o nosso material de 25 punções-biopsia do fígado em 17 doentes com malária. Dêstes, 15 estavam parasitados por *Plasmodium vivax*, um por *Plasmodium falciparum* e um tinha uma infecção mista (*P. falciparum* e *P. vivax*).

As punções-biopsia foram praticadas próximas aos paroxismos febris, mas quando repetidas eram realizadas em períodos de apirexia, após a terapêutica antimalárica, a fim de se estudar a evolução das lesões hepáticas.

Grande parte do material foi fixado em formol a 10%, incluído em parafina e cortado numa espessura de 5 a 6 micra. Uma pequena parte foi fixada em líquido de Gendre.

Todo o material foi corado pela hematoxilina-eosina.

Em certo número de casos foi feita a pesquisa do pigmento férrico pelo método de Perls. Nestes mesmos casos foi empregado o PAS ("periodic acid-Schif reaction"), a fim de ser estudado pigmento intracelular que surgiu ocasionalmente.

EXAME HISTOPATOLÓGICO

Devemos considerar em primeiro lugar as alterações que surgiram de maneira constante: são elas representadas por hiperplasia acentuada de células de Küpffer, que se mostram também aumentadas de volume, núcleo vesiculoso, por vêzes com o citoplasma bem visível. Em todos os casos continham pigmento malárico fagocitado. A intensidade da pigmentação malárica foi variável, e isto é devido a artifício de técnica, pois as biopsias foram colocadas em contato com solução de álcool-amoniaco, a fim de remover o pigmento formólico. Conseqüentemente, obteve-se também depleção no conteúdo do pigmento malárico, cuja intensidade não pode ser portanto correlacionada com a duração da moléstia e número de crises¹⁸.

O estudo do pigmento malárico não nos interessou particularmente. Devemos ainda assinalar que em dois dos casos existia concomitância de malária com esquistossomose, não sendo então possível diferenciar os dois pigmentos, que deveriam estar presentes em quantidades variáveis.

Ainda neste grupo de alterações pudemos demonstrar em cinco casos eritrofagocitose, caracterizada pelo aparecimento de hemácias íntegras ou restos das mesmas no citoplasma de células de Küpffer.

Preocupou-nos, no presente trabalho, as alterações de células hepáticas que, acompanhadas de infiltrado principalmente portal, nos permitiram o diagnóstico de hepatite malárica. Sob êste ponto de vista compreendemos três grupos de reações histopatológicas do fígado: No primeiro temos alterações mínimas para o lado das células hepáticas, caracterizadas principalmente por vacuolização difusa do citoplasma, e necroses isquêmicas individuais, bem visíveis na porção central do lóbulo (Fig. 1). Esta última alteração celular manifesta-se por acidofilia citoplasmática acentuada, diminuição de volume de célula, e processos regressivos nucleares de intensidade variável, culminando com a picnose.

Nestes casos pôde-se observar ou não leve infiltrado de células mononucleares, a maior

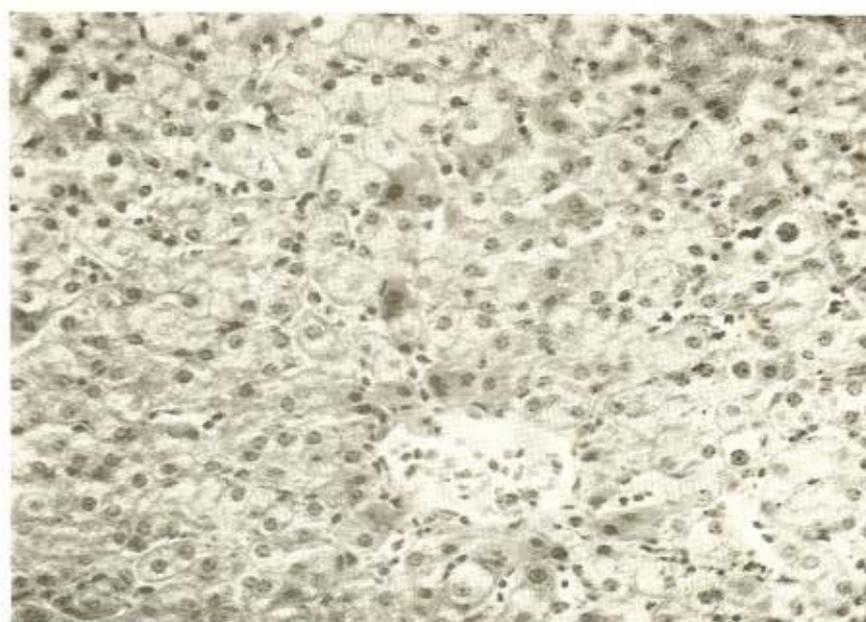


Fig. 1 (caso 5) — Hiperplasia reticulo-endotelial. Necroses isquêmicas de células individuais, bem visíveis próximo ao centro do lóbulo. (Microfoto Leitz, 300 \times ; coloração: HE).

parte delas de caráter histiocitário, nos espaços portais. Por vezes pudemos surpreender acúmulo de pigmento de cor amarelo-acastanhada, em pequena intensidade, junto aos pólos biliares das células hepáticas. O método de Perls, para demonstração de pigmento férrico e o PAS ("period acid-Schiff reaction") foram negativos. Os caracteres morfológicos e a negatividade destas reações nos levaram à conclusão de que se trata de pigmento biliar, exprimindo êste achado possivelmente um certo grau de disfunção de células hepáticas, principalmente centro-lobulares. Tivemos seis exemplos neste grupo.

O segundo grupo caracteriza-se por fígado predominantemente "degenerativo". Neste caso, o infiltrado portal é mais acentuado, percebendo-se que número razoável de células mononucleares que fazem parte do mesmo são de caráter histiocitário. Algumas vezes percebe-se pigmento acastanhado no interior do citoplasma dessas células, com as reações para o ferro negativas e PAS positivo. Trata-se possivelmente de pigmento lipofuscínico, resultante da desintegração de hepatócitos. Observam-se ainda necroses is-

quêmicas com maior freqüência, assim como picnoses nucleares de células individuais.

Além destas alterações regressivas, devemos assinalar a presença de duas outras, a primeira afetando a célula como um todo e a outra atingindo apenas o núcleo. No primeiro caso a célula diminui de volume, solta-se da trabécula, seu citoplasma é fortemente eosinófilo e o núcleo apresenta picnose acentuada (Fig. 3). Numa fase final o núcleo é eliminado, permanecendo então corpúsculo arredondado acidófilo, por vezes granuloso, solto na trabécula hepática. Esta alteração é absolutamente idêntica àquela vista na hepatite a vírus, em sua forma não fatal², embora até certo ponto lembre o corpúsculo de Councilman, que é encontrado na febre amarela.

A segunda alteração é representada pela vacuolização do núcleo da célula hepática, que fica formado apenas por halo periférico de cromatina. Trata-se de degeneração gliogênica nuclear de Askanazy, que é comum no diabetes, mas que também pode ser vista na hepatite a vírus².

Em um único caso (8, primeira biopsia) pudemos encontrar necrose centro-lobu-

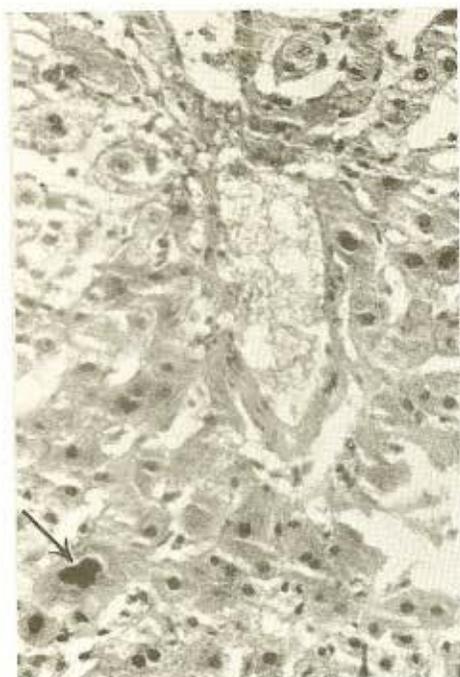


Fig. 2 (caso 16) — Processos degenerativos e regenerativos de células hepáticas, bem visíveis na porção central do lóbulo. Observam-se células com picnose nuclear, ao lado de outras com condensação basofílica perinuclear (seta). (Microfoto Leitz, 300×).

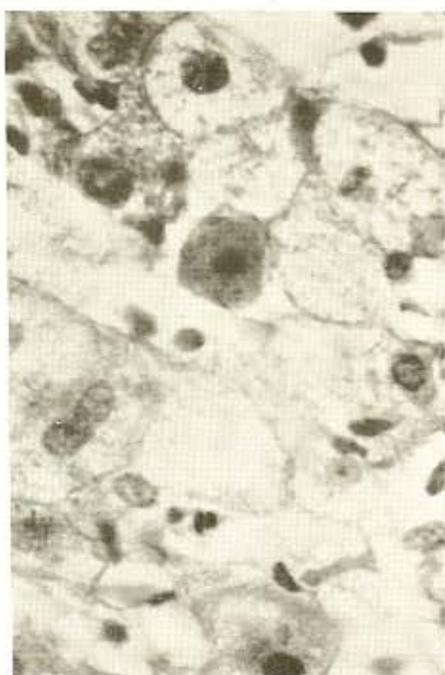


Fig. 3 (caso 8) — Aparecimento de corpúsculos acidófilos, semelhantes aos descritos por Councilman na febre amarela, e que também são vistos na hepatite a vírus. (Microfoto Leitz, 450×; coloração HE).

lar de pequena extensão, já em fase vermelha (Fig. 4).

Ao lado deste quadro regressivo verifica-se outro, paralelo mas não predominante, de

caráter regenerativo. Observam-se então células hepáticas grandes e multinucleadas, por vezes com condensação de basofilia citoplasmática junto ao núcleo ou núcleos (Fig. 2). Algumas vezes o nucléolo é bem proeminente.

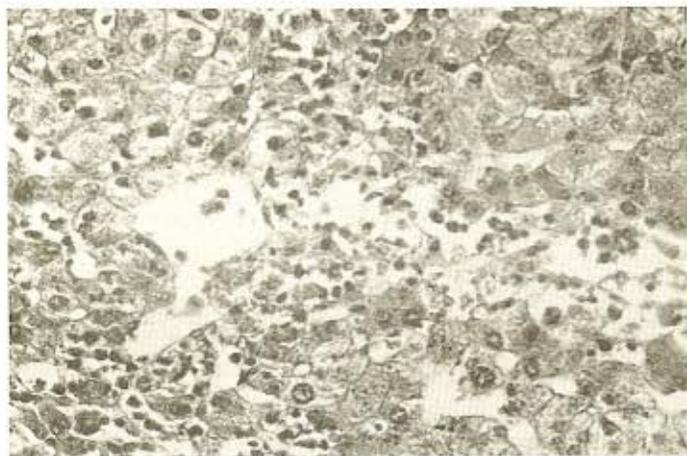


Fig. 4 (caso 8) — Necrose centro-lobular em fase vermelha. (Microfoto Leitz, 300×; coloração: HE).



Fig. 5 (caso 4, segunda biópsia) — Mitose em célula hepática. (Microfoto Leitz, imersão; coloração: HE).

Tivemos 11 exemplos deste quadro histopatológico neste grupo.

O terceiro é semelhante ao anterior, exceto pelo amplo *predomínio* da parte regenerativa sobre a degenerativa. Também aqui encontramos os diversos aspectos regressivos de células hepáticas, predominando na região centro-lobular com ou sem o corpúsculo tipo Councilman, ao lado de quadro regenerativo acentuado. Este último caracteriza-se seja pelo aparecimento de mitoses em células hepáticas seja por figuras de reprodução por amitose. Nestes casos há também vacuolização geral e acentuada do citoplasma de células hepáticas, caracterizando a degeneração hidrópica. Tivemos 8 exemplos deste quadro histopatológico nos casos examinados (ver Figs. 5 e 6).



Fig. 6 (caso 4, segunda biopsia) — Vacuolização difusa do citoplasma das células hepáticas. Reprodução de célula hepática por amitose (seta). (Microfoto Leitz, imersão; coloração: HE).

É de se notar que, tanto no segundo quanto no terceiro grupo encontramos células, principalmente junto ao centro do lóbulo, com retenção de pigmento amarelado, provavelmente biliar.

COMENTARIOS

Tentamos correlacionar as diversas reações histopatológicas com o tempo de doença, tempo decorrente entre a crise malárica e a punção e o grau de anemia apresentado pelo paciente. Tornou-se evidente que a casuística é pequena para conclusão definitiva.

De maneira grosseira, observamos nos poucos casos com múltiplas punções, que os diversos quadros histopatológicos podem se suceder num mesmo indivíduo. Se na maior parte das vezes isto se verifica de acordo com o que se poderia esperar, isto é, a um tipo de reação 1 (fígado com poucas alterações) ou reação 2 (predominantemente degenerativo) suceder-se fígado de reação tipo 3 (predominantemente regenerativa), em outros tal não se deu. Temos exemplo (caso 1), no qual o indivíduo evoluiu de um fígado alterativo para um praticamente normal. Do mesmo modo, encontramos caso (8) de indivíduo apresentando inicialmente fígado de reação tipo 2 ao qual se sucedeu fígado praticamente normal, voltando na última punção o quadro inicial.

O que parece claro é que estes processos patológicos são até certo ponto *cíclicos*, de acordo provavelmente seja com os períodos de agressão hepática pelo parasito e seus produtos, seja através de suas conseqüências imediatas, principalmente no que diz respeito a maciça destruição de hemácias. Verifica-se também que estas agressões se sucedem apesar da crise malárica ter sido suspensa ou diminuída em freqüência e intensidade pela terapêutica empregada.

Do que foi visto parece ser correto admitirmos hepatite leve no decurso da malária, caracterizada por agressão a células hepáticas individuais, simulando por vezes aquelas vistas na hepatite a vírus, à qual se sucede um quadro regenerativo, provavelmente de intensidade proporcional àquela da agressão. O aspecto inflamatório reacional desta hepatite é vista nos espaços portais e está representada por infiltrado do tipo crônico (Fig. 7). A hiperplasia de células de Küpffer deve ser interpretada como representação local de processo de caráter mais geral, que afeta o sistema retículo-endotelial como um todo.

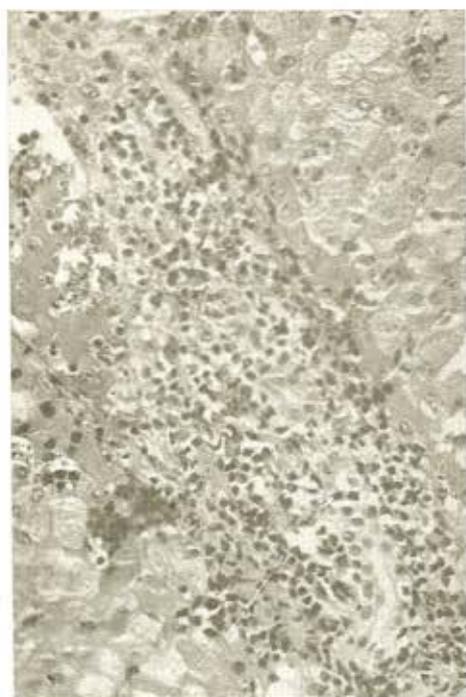


Fig. 7 (caso 1) — Aspecto do infiltrado crônico no espaço portal. Notar o pigmento malárico no interior de células de Küpffer. (Microfoto Leitz, 300 \times ; coloração: HE).

Tôdas as alterações não são, a mais das vezes, acentuadas, e têm localização predominante no centro do lóbulo. Este fato levou MAEGRAITH & col.^{10, 11, 12, 13} a postularem que as lesões hepáticas na malária, além de inespecíficas, dependem fundamentalmente da anóxia decorrente de constrição da árvore venosa intra-hepática mediada por reflexos nervosos originados dentro ou fora do fígado. Como elementos contribuintes para esta falta de oxigênio teríamos o aproveitamento da hemoglobina e a destruição contínua de hemácias pelo parasito¹¹. Fatores locais, representados pelo aumento de volume das células hepáticas lesadas e conseqüente compressão de sinusóides, também desempenhariam papel básico dificultando a circulação intra-hepática¹¹. A favor desta idéia sobre a patogênese das lesões da hepatite malárica está o fato das mesmas se localizarem predominantemente no centro dos lóbulos; ainda, o corpúsculo tipo Councilman foi visto por nós no fígado de animais submetidos a

anóxia⁵, o que favorece o ponto de vista segundo o qual seu aparecimento depende não de ação de vírus ou parasitos, mas de condições circulatórias alteradas localmente através da ação destes agentes sobre vasos ou sobre células hepáticas, com conseqüente restrição da luz dos sinusóides.

Em um caso apenas pudemos encontrar necrose centro-lobular, já em fase de reabsorção. LICHTMAN⁸ cita casos de necropsia em que este achado foi proeminente. A nosso ver ele representa apenas condição extrema de anóxia centro-lobular, não sendo, portanto, de se esperar o seu encontro em biopsia de indivíduos portadores de malária mais benigna.

Muito embora tenha sido assinalada a parasitose de células hepáticas no homem e no macaco^{15, 16} como parte do ciclo exo-eritrocítico da malária, o caráter e a intensidade da mesma não é suficiente para desempenhar papel na gênese das lesões acima descritas.

Lesões hepáticas até certo ponto semelhantes às vistas por nós foram descritas por CORCORAN & col.⁴ e por McMAHON & col.¹⁴ em 91,9% dos casos de malária em que a punção-biopsia foi realizada. WHITE & DOERNER²⁰ não encontraram alterações hepáticas que pudessem ser correlacionadas com os achados funcionais, porém, aparentemente o número de punções não foi suficiente. Não pudemos comprovar os achados de TELCHAROV & TODOROWA¹⁹ no que diz respeito ao seu encontro de infiltração lipóidica do parênquima e do aparecimento da cirrose malárica.

As alterações funcionais do fígado, conforme foi visto por KERN & NORRIS⁶, por LIPPINCOTT & col.⁹ e outros^{5, 7, 17}, são leves e fugazes, o que está de acordo com o quadro anatômico descrito e com o caráter cíclico das lesões. É ele mais acentuado logo após a crise malárica.

SUMMARY

Contribution to the study of malaria. II. Liver pathology in acute malaria.

The hepatic picture in patients with acute malaria has been studied through liver punct-

ure biopsies, some of them done in the same patient at different intervals. Malarial hepatitis was seen, characterized by portal chronic inflammatory infiltrate and a degenerative and regenerative picture of the hepatic cells. The findings were more prominent at the center of the lobules.

Councilman's like corpuscles, similar to the ones seen in yellow fever, virus hepatitis and hepatic anoxemia were also seen in malarial hepatitis; this fact, together with the predominance of the lesions at the center of the lobules are strongly suggestive that, in malarial hepatitis, anoxemia is the main factor for the lesions genesis. Anoxemia would be a consequence of red blood cells destruction as well as hemoglobin usage by the parasites. Hepatic cells swelling due to a toxic action would contribute to the local anoxemia.

The regenerative picture is characterized by frequent mitosis in hepatic cells as well as multinucleated elements. Reticuloendothelial hyperplasia was regarded as a local manifestation of the reactivity of the system as a whole, which is one of the characteristics of this particular disease. Malarial pigment was disregarded in this study.

Malarial hepatitis is usually mild, which is in accordance with the findings of liver function tests only slightly altered.

REFERÊNCIAS

1. BARHAM CARTER, A. & MACLAGAN, N. F. — Some observations on liver function tests in diseases not primarily hepatic. Brit. med. J. 2:80-82, 1946.
2. BRITO, T.; SILVA, L. C.; BASSOI, O.; PONTES, J. F. & MEIRA, J. A. — Anatomia patológica da forma não fatal da hepatite a virus. Fegato 2:243-264, 1956.
3. BRITO, T. & MONTENEGRO, M. R. — Hepatic and renal lesions in rabbits submitted to orthostatic collapse. Schweiz. Ztschr. allg. Pathol. & Bakteriologie. 23:46-61, 1960.
4. CORCORAN, T. E.; HEGSTROM, G. J.; ZOECKLER, S. J. & KEIL, P. G. — Liver structure in non fatal malaria. Gastroenterology 24:53-62, 1953.
5. FREDRICKS, M. F. & HOFFBAUER, F. W. — A study of hepatic function in therapeutic malaria. J. Amer. med. Assn. 128:495-499, 1945.
6. KERN, R. A. & NORRIS, N. F. — Liver involvement in malaria. U.S. Navy med. Bull. 43:847-858, 1944.
7. KOPP, I. & SOLOMON, H. C. — Liver function in therapeutic malaria. Amer. J. med. Sci. 205:90-97, 1943.
8. LICHTMAN, S. S. — Diseases of the gall-bladder and bile ducts. Philadelphia, Lea & Febiger, 1953.
9. LIPPINCOTT, S. W.; ELLERBROCK, L. D.; HESSELBROCK, W. M. B.; GORDON, H. H.; GOTLIEB, L. & MARBLE, A. — Liver function tests in chronic relapsing vivax malaria. J. clin. Invest. 24:616-622, 1945.
10. MAEGRAITH, B. G.; ANDREWS, W. H. H. & GALL, D. — A hepatic syndrome of wide distribution: illustrated by lesions in malaria and black-water fever. Lancet 2:781-784, 1947.
11. MAEGRAITH, B. G. & HORNER ANDREWS, W. H. — Pathological processes in malaria. Tr. Roy. Soc. trop. Med. & Hyg. 41:687-704, 1948.
12. MAEGRAITH, B. G. — Micro-anatomy of the hepatic vascular system. Liver Injury: transactions of the tenth conference, 1951.
13. MAEGRAITH, B. G.; JONES, E. S. & ANDREWS, W. H. H. — Pathology of malaria: progress report. Tr. Roy. Soc. trop. Med. & Hyg. 45:15-42, 1951.
14. McMAHON, A. E. & DERAUF, D. E. — Hepatitis of malarial origin: clinical and pathologic study of 54 Korean veterans. Arch. int. Med. 93:379-386, 1954.
15. SHORTT, H. E.; GARNHAM, P. C. C.; COVELL, G. & SHUTE, P. G. — The pre-erythrocytic stage of human malaria, *Plasmodium vivax*. Brit. med. J. 1:547, 1948.
16. SHORTT, H. E. & GARNHAM, P. C. C. — Demonstration of a persisting exo-erythrocytic cycle in *Plasmodium cynomolgi* and its bearing on the production of relapses. Brit. med. J. 1:1225-1228, 1948.
17. SINTON, J. S. & HUGHES, T. A. — The functional capacity of the liver in malaria, with special reference to the levulose tolerance test. Indian J. med. Res. 12:409-422, 1924.
18. SRICHAIKUL, T. — A study of pigmentation and other changes in the liver in malaria. Amer. J. trop. Med. & Hyg. 8:110-118, 1959.
19. TELCHAROV, L. & TODOROWA, M. — Le foie des paludéens (étudié sur 45 cas au moyen de ponctions biopsies). Sem. hôp. Paris 26:2072-2075, 1950.
20. WHITE, L. & DOERNER, A. A. — Functional and needle biopsy study of the liver in malaria. J. Amer. med. Assn. 115:637-639, 1954.

Recebido para publicação em 12 fevereiro 1962.