

PATOLOGIA DA ESQUISTOSSOMOSE HEPÁTICA AVANÇADA

Zilton A. ANDRADE ⁽¹⁾, Sérgio SANTANA Filho ⁽²⁾ e Gilberto REBOUÇAS ⁽³⁾

RESUMO

Foram estudados morfológicamente 25 casos de esquistossomose hepática avançada. A lesão fundamental era representada por fibrose portal com vários tipos de lesões vasculares, venosas e arteriais, além da presença de granulomas em torno de ovos do *S. mansoni*. Foram também observadas alterações características de cirrose pós-necrótica e de hepatite crônica ativa. Estas foram particularmente estudadas. As lesões cirróticas ocorreram em 13 casos e foram sempre focais. O seu significado funcional não pôde ser precisado. A sua origem pressupõe a presença de necrose, a que se segue colapso da trama reticular e regeneração nodular do parênquima. Os dados observados foram sugestivos de que a necrose poderá ser produzida por trombose de ramos intra-hepáticos da veia porta ou por espasmo vascular prolongado durante os sangramentos digestivos maciços.

As alterações de hepatite crônica foram observadas em todos os casos, exceto um. Foi discutida a possibilidade destas alterações serem de importância na patogenia das lesões portais e de representarem expressão de um mecanismo de imunidade tissular na esquistossomose.

INTRODUÇÃO

A fibrose portal descrita por SYMMERS ²⁴ em 1904, é considerada característica da esquistossomose hepática avançada. No seio do tecido fibroso portal se encontram lesões vasculares de vários tipos ^{16, 22}, causadas por ovos ^{5, 6, 11} ou vermes mortos ^{8, 17, 18} que condicionam uma hipertensão portal, de tipo pré-sinusoidal, manifestação clínica fundamental da doença. O parênquima hepático conserva a sua estrutura lobular normal e as manifestações clínicas de insuficiência hepática, quando existem, são insignificantes. Estes conceitos, todavia, não são aceitos por todos. Alguns ^{3, 10, 21} admitem que a esquistossomose, "per se" pode ser responsável por alterações de uma verdadeira cirrose hepática. Se assim for, não só a morfologia, mas a patogenia e as manifestações clínicas dessa forma da doença, necessitam de novos estudos.

Estimulados por estes aspectos controversos e pela existência de abundante material em nosso Serviço, resolvemos proceder um estudo sistemático de casos de esquistossomose avançada autopsiados, com a finalidade de:

- a) estudar suas características anatómicas;
- b) verificar se há alterações hepáticas de cirrose e qual a sua significação funcional e patogenética;
- c) considerar o papel do fator hepatite crônica, elemento constante em tais casos, nas suas possíveis relações com a imunopatologia da doença.

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade da Bahia.

(1) Livre Docente. Chefe do Serviço de Anatomia Patológica.

(2) Patologista.

(3) Instrutor de Ensino (Serviço de Clínica Médica).

MATERIAL E MÉTODOS

O material para este estudo constou de fígados de casos de esquistossomose avançada, que apresentavam fibrose portal nítida e sistematizada, configurando o clássico aspecto descrito por SYMMERS²⁴, no seio da qual o exame microscópico revelou a presença de ovos do *S. mansoni*. Os casos com lesões hepáticas de outras etiologias foram excluídos, sendo conservados, todavia, 4 casos com congestão crônica passiva, na dependência de insuficiência cardíaca. Nestes, a congestão tornava particularmente evidentes os elementos vasculares. Os casos 1 a 14 já foram referidos em um estudo prévio².

Após a seleção dos casos, sob um critério essencialmente morfológico, os dados clínicos e demais dados anátomo-patológicos foram tabulados e analisados, consultando-se os respectivos prontuários arquivados.

Para o estudo histológico, os fragmentos de tecido hepático, fixados em formol a 10%, foram incluídos em parafina e as secções

coradas pelos seguintes métodos: hematoxilina-eosina, cromotro-po-anilina-azul para tecido conjuntivo, Weigert para tecido elástico, reação de Perl para demonstração de ferro. Os cortes foram também impregnados pelo método de Gomori para reticulina e submetidos à reação do PAS, antes e depois da digestão pela diástase. Alguns fragmentos foram seccionados após congelação e tratados pelo Sudan III para gordura.

RESULTADOS

1) *Generalidades* — Os pesos dos fígados e dos baços estão representados no Quadro I. Em consequência do próprio tipo de seleção, o denominador comum dos casos da presente série foi a fibrose portal observada na superfície de secção do fígado. O órgão conservava a sua forma habitual. Por vezes o lobo direito se apresentava algo arredondado e o lobo esquerdo mais volumoso que o habitual (Fig. 1). A superfície externa podia ser lisa e uniforme ou, mais frequen-

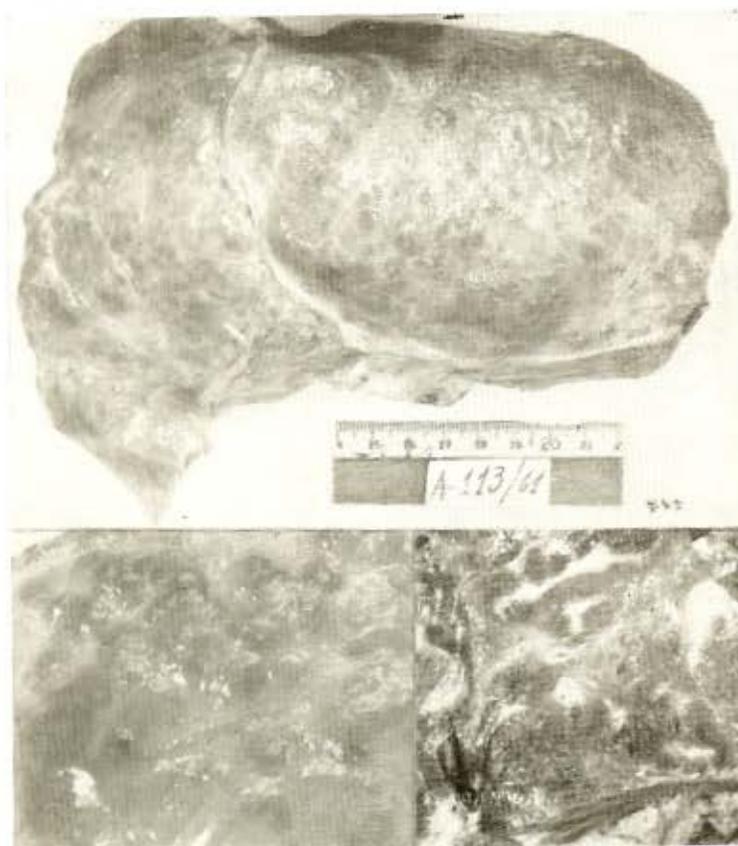


Fig. 1 — Aspecto irregularmente nodular da superfície externa do fígado. À esquerda, detalhe da superfície externa, mostrando nódulos, depressões e sulcos superficiais. À direita, superfície de secção exibindo fibrose periportal.

QUADRO I

Dados anátomo-patológicos em 25 casos de esquistossomose hepática avançada

Nº	Idade	Sexo	Pêso do fígado (g)	Pêso do baço (g)	Hepatite *	Cirrose *
1	65	F	1000	300	+	—
2	34	M	1300	390	+	++
3	36	F	1020	100	++	—
4	40	M	1800	1100	++	++
5	53	M	1600	600	++	+
6	32	M	—	820	+	—
7	40	M	2000	1200	+++	+
8	58	M	950	100	++	+++
9	37	M	1580	400	+++	—
10	9	M	940	480	+++	+
11	12	M	1380	580	+++	+
12	23	F	1820	—	+	—
13	24	M	1490	2400	+++	+++
14	37	M	1400	480	++	—
15	35	M	1940	2650	++	—
16	55	M	900	700	++	—
17	35	M	2200	1900	+	+
18	56	M	1680	830	++	+
19	31	M	1600	1380	++	+
20	13	F	1180	400	++	—
21	20	M	1750	1350	+++	++
22	23	M	870	400	—	—
23	58	M	1200	950	+++	++
24	40	F	1200	—	++	—
25	34	M	1700	1380	++	—

* Grau das alterações microscópicas classificado arbitrariamente em negativo (—), discreto (+), moderado (++) e acentuado (+++).

temente, rugosa ou nodular. A cápsula exibia áreas de espessamento focal, com zonas deprimidas de aspecto estrelar, com enrugamentos focais ou com a presença de longos sulcos superficiais. O aspecto nodular era irregular, mais acentuado em certas áreas. Raramente o envolvimento era difuso, semelhante ao visto na cirrose. Através da cápsula os vasos dilatados e congestos formavam um proeminente desenho aracneiforme. O órgão sempre se apresentava mais firme que o habitual, oferecendo resistência ao corte. Continha pouco sangue e chamava a atenção

a palidez da superfície de corte que exibia uma tonalidade castanho-amarelada. O aspecto nodular era menos nítido na superfície de corte que na superfície externa, mas se tornava mais nítido após fixação. Fora dos grossos espaços porta, o fígado se apresentava como finamente septado e com nodulações focais. O tecido fibroso nos espaços porta, formava placas que variavam desde o aspecto esbranquiçado, denso, cicatricial até o de um tecido frouxo, róseo, finalmente esponjoso, deprimido em torno de um ramo dilatado da veia porta. Em 8 casos o

tronco principal da veia porta estava ocluído por trombose recente.

Ao exame microscópico a alteração fundamental consistia no espessamento fibroso dos espaços porta, de onde partiam septos conjuntivos longos e finos, de maneira radiada, para o interior do parênquima hepático, com pouca tendência para se anastomosarem com os dos espaços porta vizinhos. Este tecido exibia todos os graus intermediários desde o aspecto fibrilar, frouxo, basófilo, com predominância de substância fundamental, até a densa deposição de feixes colágenos. O centro da área fibrosa era ocupado por um ramo dilatado da veia porta. Outras vezes observavam-se apenas vênulas e capilares em um espaço fibroso onde os elementos arteriais eram relativamente calibrosos. Nas preparações coradas pelo Weigert, podiam-se surpreender, nestas áreas, os contornos da veia de maior calibre, com a luz ocupada por trombo organizado, recanalizado (Fig. 2). O tecido portal exibia vascularização acentuada. Os vasos sanguíneos, geralmente vênulas e capilares, apresentavam-se dilatados, esclerosados, tortuosos, congestos. Na presença de densa fibrose, ficavam

reduzidos a fendas, revestidas por células endoteliais achatadas. Os ramos venosos mais calibrosos exibiam espessamento fibroso focal da íntima e, em alguns casos, trombose em organização e recanalização. Os ramos da artéria hepática mostravam espessamento fibroso íntimal concêntrico em praticamente todos os casos. Mesmo em indivíduos jovens, de 9 e 12 anos de idade, este processo de arteriolo-esclerose hiperplástica reacional era bem evidente (Fig. 2). Estes vasos apenas raramente mostravam também hipertrofia da média.

Os granulomas em torno dos ovos do *S. mansoni* foram observados em todos os casos. O seu número e o seu aspecto (presença ou não de necrose central, predominância de células epitelióides, fibrose, exsudação de eosinófilos), variavam muito de caso para caso e mesmo, de área para área. Estes aspectos, todavia, não mostraram correlação com o grau de fibrose portal, com o tipo das alterações vasculares, a intensidade das alterações inflamatórias difusas ou o curso clínico. Por vezes, o granuloma esquistossomótico formava-se intravascularmente (Fig. 2).

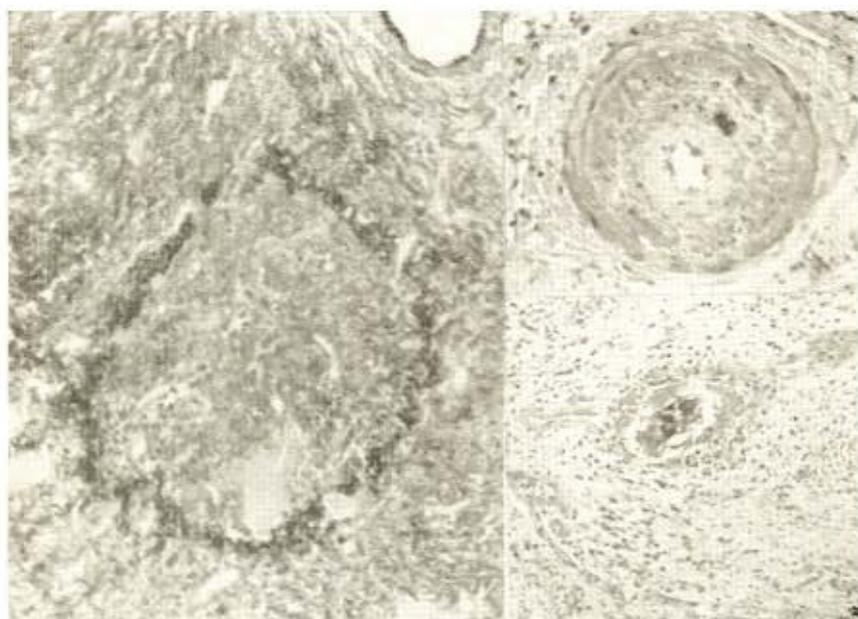


Fig. 2 — Fibras elásticas delimitando contornos de ramo da veia porta com trombose organizada (Weigert — 200 \times). Acima, à direita, arteriolo-esclerose reacional (H.E. — 200 \times). Abaixo, à direita, granuloma em situação intravascular (H.E. — 150 \times).

Foram observadas alterações de fibrose peri-ductal e proliferação focal de colangiólos. Foi freqüente o encontro de nervos exibindo considerável hipertrofia, além de fibrose perineural, por vêzes simulando neuromas de amputação.

O parênquima apresentava grandes áreas com arquitetura lobular normal. Foram vistos graus moderados de metamorfose gordurosa ou degeneração hidrópica, ocorrendo em áreas focais, sem distribuição zonal em relação ao lóbulo hepático. Os corpos hialinos de Mallory ou inclusões citoplasmáticas, não foram encontrados. Em 9 casos existia moderado grau de colestase intra-hepática. Não foram observadas lesões a vermes mortos.

2) *Alterações cirróticas* — Em 13 casos (52%) foram observadas alterações consideradas características de cirrose pós-necrótica, tais como presença de septos fibrosos, extensas áreas de colapso da estrutura reticular e nódulos de regeneração de diferentes tamanhos e aspectos (Fig. 3). Em alguns nódulos a arquitetura se conservava com pouca ou nenhuma regeneração (nódulos passivos). Outros nódulos eram compostos de células parenquimais em regeneração, com traves de duas ou mais células de espessura, na ausência de espaços porta ou veias centrolobulares (nódulos ativos). Alguns nódulos exibiam variações focais no grau de regeneração ou a presença de pequeninos espaços porta e várias veias centrolobulares (nódulos multi-lobulares).

As alterações cirróticas eram focais e, embora predominassem nas zonas subcapsulares e nas vizinhanças dos grossos espaços porta, foram também vistas fora destas áreas (Fig. 4).

3) *Alterações de hepatite crônica* — Em todos os casos, com exceção de um, havia um difuso infiltrado mononuclear nos espaços porta, nos septos fibrosos e na periferia do parênquima. Estas alterações eram acentuadas em 7 casos. Este infiltrado era mais acentuado nas vizinhanças dos granulomas esquistossomóticos embora não houvesse correlação entre a presença de infiltrado e o número de granulomas. Os elementos celulares predominantes eram os linfócitos e cé-

lulas da linhagem plasmocitária. Estas últimas exibiam citoplasma basófilo e cromatina nuclear granular (células plasmocitoides). Entre estas células e os plasmócitos maduros, os quais eram numerosos, foram observadas células com aspectos transicionais. Ao lado destes elementos havia muitos macrófagos, fibroblastos, alguns leucócitos polimorfonucleares neutrófilos, mas os eosinófilos eram raros ou ausentes. Os limites entre o infiltrado e a borda do parênquima hepático eram, por vêzes, irregulares. O infiltrado estendia-se entre as células hepáticas, as quais exibiam graus diversos de alterações regressivas, havendo mesmo necrose de células isoladas (necrose corrosiva, "piece-meal necrosis") (Fig. 5). Por vêzes, nestas áreas, havia também nítida proliferação colangiolar. As células de Kupffer exibiam hiperplasia e hipertrofia e, freqüentemente, tinham abundante citoplasma basófilo; continham material PAS positivo, hem como um pigmento castanho escuro, livre de ferro. As células do infiltrado também revelaram material granular ou globular PAS positivo no citoplasma. Havia também vários corpúsculos de Russel.

4) *Alterações isquêmicas* — Freqüentemente foram observadas faixas mais ou menos largas de atrofia simples das células hepáticas, enquanto a trama reticular sofria colapso progressivo. Nestas áreas focais de atrofia, as células hepáticas exibiam, por vêzes, graus variáveis de alterações regressivas. O grau máximo era representado pela necrose de coagulação, observada em 9 casos (36%), a qual sempre ocorria de maneira focal, envolvendo de dois a cinco lóbulos ou mais (fig. 6). Em 6 destes casos havia referência a profusas hemorragias gástricas terminais e em 3 havia trombose recente do tronco da veia porta. Dos 3 casos com necrose sem hemorragias terminais, um apresentava intensa congestão hepática, na dependência de insuficiência cardíaca.

5) *Aspectos clínicos* — A revisão dos prontuários não revelou manifestações de insuficiência parenquimatosa severa, mas sim predominância das manifestações de hipertensão portal. Os principais dados clínicos estão registrados no Quadro II. As varizes esofágicas foram demonstradas radiologicamente em 14 dos 15 pacientes em que o

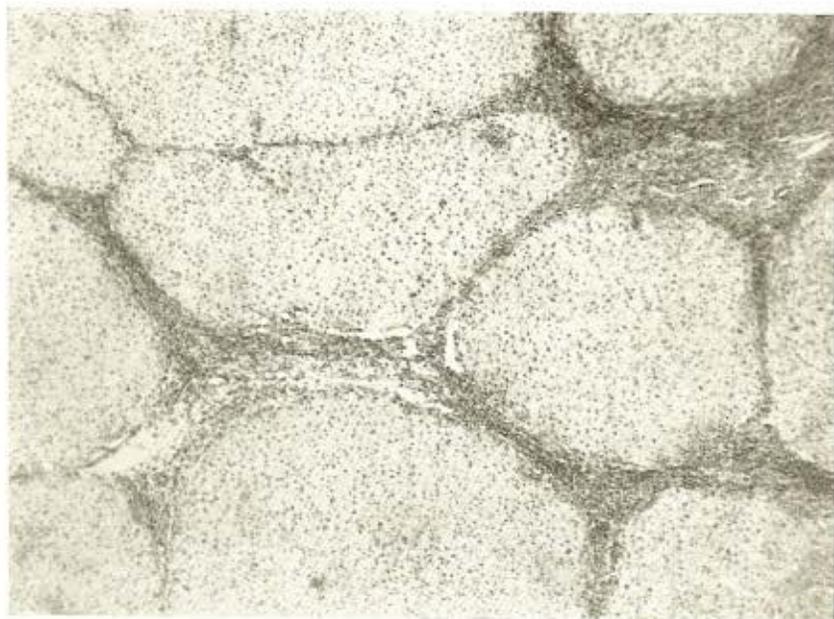


Fig. 3 — Aspecto de cirrose pós-necrótica na esquistossomose. Nódulos regenerativos de diferentes tamanhos, colapso e reação inflamatória (H.E. — 100x).

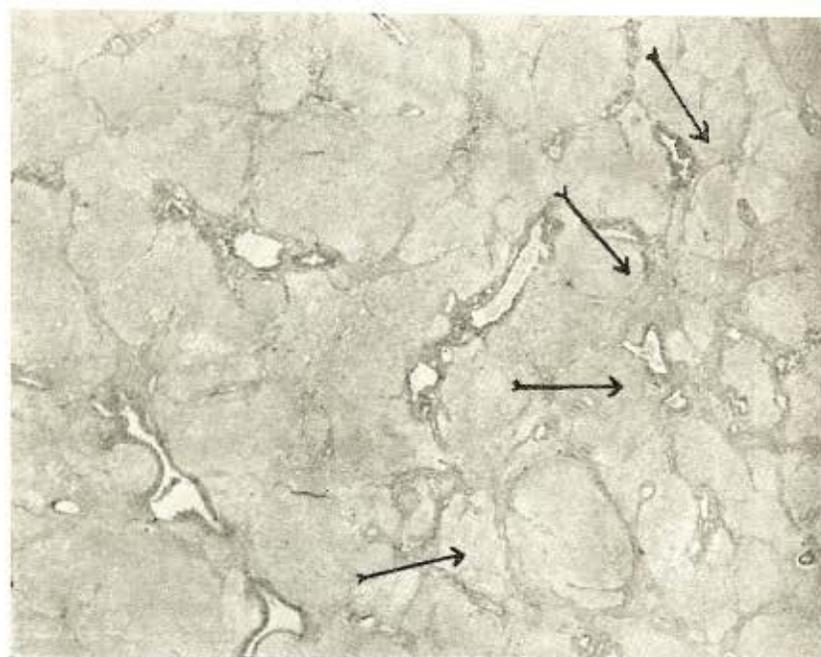


Fig. 4 — Alterações focais de cirrose pós-necrótica (setas) na esquistossomose. No restante da figura, vê-se fibrose periportal e fina septação incompleta do parênquima (cromotrope-azul de anilina — 10x).

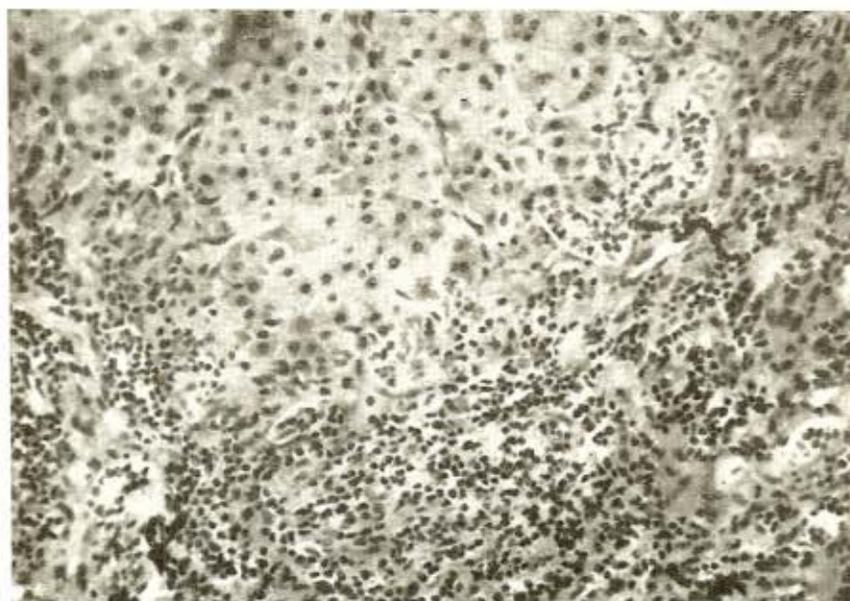


Fig. 5 — Hepatite crônica na esquistossomose. O infiltrado invade a periferia do lóbulo e há destruição de células hepáticas isoladas ("piece-meal necrosis"). (H.E. — 400×).



Fig. 6 — Extensas áreas de necrose isquêmica no parênquima periportal. O paciente faleceu após copiosas hemorragias resultantes de rotura de varizes esofágicas (H.E. — 100×).

exame foi realizado. As “manifestações periféricas de insuficiência hepática”, como angiomas estelares, eritema palmar, dedos hipocráticos, escassez de pêlos peitorais e axilares, ginecomastia e atrofia testicular, se bem que nem sempre houvesse referência específica à sua ausência, estiveram presentes excepcionalmente.

QUADRO II

Manifestações clínicas	Frequência (%)
Esplenomegalia	95
Hepatomegalia	78
História de sangramento digestivo ..	60
Ascite	56
Circulação colateral abdominal	52

De quatro pacientes que se apresentaram com icterícia, dois eram portadores de franca insuficiência cardíaca congestiva, com níveis de bilirrubina sérica compatíveis com esta condição; outros dois evoluíram com insuficiência hepática grave, chegando até ao coma sem fator precipitante aparente. Foram êstes casos (casos 13 e 14) aquêles que apresentaram os níveis mais baixos de hipoalbuminemia (1,2 e 1,9 g%, respectivamente) e os “sinais periféricos de insuficiência hepática”. Alguns casos desenvolveram icterícia apenas no período terminal ou após cirurgia sobre o sistema porta. Os exames complementares revelaram freqüentemente hipoalbuminemia e hiperglobulinemia, além das manifestações de “hiperesplenismo”, especialmente leucopenia, presente em 75% dos casos.

A maneira de morte nos 25 casos está representada no Quadro III.

COMENTARIOS

Vimos que o achado de alterações características da cirrose pós-necrótica foi relativamente freqüente em nosso material. Diferente da verdadeira cirrose, as alterações observadas ocorriam em áreas focais. O significado funcional destas alterações necessita

QUADRO III

Causa mortis	Nº de casos
Rotura de varizes esofágicas	9
Coma hepático	2
Rotura de varizes + coma hepático ..	3
Complicações de cirurgia sobre o sistema porta *	3
Outras causas **	8

* Peritonite, abscesso subfrênico, parada cardíaca.

** Insuficiência cardíaca^s, uremia, tempestade tireoideana, asfixia por câncer do laringe e rotura de aneurisma cerebral.

ser melhor investigado. O estudo clínico sumário dos casos aqui considerados evidenciou, apenas em poucos casos, manifestações de insuficiência hepática grave. É possível que a presença de áreas de parênquima preservado possa compensar as alterações dependentes das lesões cirróticas focais. A participação destas últimas no mecanismo de produção da ascite, também merece ser melhor estudada. A ascite é uma manifestação fundamental de hipertensão portal pós-sinusoidal, tal como ocorre na cirrose. A sua presença foi observada em 56% dos nossos casos. Nas autópsias a ascite foi verificada em 16 casos (64%), sendo que em 9 o volume líquido ultrapassava 1.000 ml. Esta alta incidência de ascite é difícil de ser explicada pelas alterações portais que condiciona uma hipertensão de tipo pré-sinusoidal.

A patogenia das lesões cirróticas focais se relaciona com a necrose isquêmica de grupos de células hepáticas, seguida de alterações pós-necróticas tais como colapso de arcabouço reticular e regeneração nodular do parênquima. Sabemos que as lesões vasculares portais, tanto venosas como arteriais, levam a distúrbios isquêmicos progressivos no parênquima. Todavia, para a produção de áreas focais de necrose, um agravamento súbito das condições vasculares se faz necessário. Êste poderá ser representado por trombose de ramos intra-hepáticos, relativamente calibrosos da veia porta. Alguns autores^{8, 17, 18} admitem que os vermes mortos

são os iniciadores da trombose porta intra-hepática. Esta é uma possibilidade, mas, certamente não é a única, pois as alterações inflamatórias de vizinhança, inclusive causadas diretamente por ovos, podem propagar-se ao endotélio vascular e iniciar a trombose. Outra possibilidade é a isquemia focal produzida pela queda súbita das pressões sanguíneas, sistêmica e portal, durante os sangramentos digestivos maciços. Tal é o que sugere a alta incidência de necrose hepática em pacientes com sangramentos digestivos terminais. Na cirrose hepática, onde fato semelhante tem sido observado, tal mecanismo isquêmico tem sido considerado agônico, terminal. Evidentemente, os cirróticos quando sangram, já estão, na maioria das vezes, em fase terminal. Tal não é o caso com os esquistossomóticos, nos quais os sangramentos digestivos, repetidos por longos intervalos de tempo, são freqüentes.

Quase todos os autores têm se referido à presença de infiltração mononuclear difusa portal na esquistossomose, um verdadeiro processo de hepatite crônica. Todavia, o seu significado, como expressão da imunopatologia da doença e seu papel, como fator de importância patogênica, não têm merecido maiores considerações. Trata-se de processo inflamatório muito freqüente que se pode tornar particularmente intenso. Poderá exibir nítidas características de atividade ao infiltrar e tornar irregular a borda do parênquima hepático ("piece-meal necrosis"). A sua presença pode significar resposta a um difuso fator irritante ou pode se constituir nesse próprio fator. Desta maneira pode haver correlação de causa e efeito entre esta inflamação e a flebosclerose dos ramos portais, a esclerose arteriolar reacional, a fibrose periductal e perineural, a hipertrofia de nervos e, em parte, a própria fibrose portal e septal. A origem desta reação inflamatória não está ainda esclarecida. Antes de mais nada, deve-se notar que ela não guarda qualquer proporção com a presença dos elementos parasitários ou seus produtos, nas secções histológicas. Este fato já havia sido constatado há muito tempo⁹, tendo-se sugerido a atuação de uma toxina¹⁴, a qual nunca foi demonstrada. A hipótese de que a inflamação resulta de reações de hipersensibilidade tem fundamento. Há evidên-

cias de que fatores imunológicos estão em jogo na esquistossomose humana. Anticorpos circulantes contra os vários estádios do *S. mansoni* têm sido demonstrados no soro de indivíduos infectados^{13, 19, 20, 23}. Já foi sugerido que a necrose peri-ovular representa uma reação entre o material proveniente do ovo e os fluidos tissulares¹² e que se constitui numa reação antígeno-anticorpo¹⁵. A demonstração, tanto do antígeno como de γ -globulina (provavelmente anticorpos), na área de necrose peri-ovular, feita recentemente com métodos imunocitoquímicos¹, vem em apoio desta sugestão. Além das modificações dependentes de anticorpos circulantes, é de maior importância verificar se na esquistossomose ocorre uma imunidade tissular, relacionada com o tipo retardado de hipersensibilidade. Este assunto vem sendo muito investigado recentemente e considerado como de primordial importância em patologia humana⁷. A sua representação morfológica não é patognômica, nem está ainda bem definida mas o seu elemento fundamental é representado pela infiltração de "células imunologicamente competentes"⁴, que incluem os plasmócitos, células plasmocitóides e linfócitos. A presença proeminente destes elementos na infiltração inflamatória da esquistossomose hepática é um dado a favor da hipótese da ocorrência de uma imunidade tissular nesta doença.

Os fatores antigênicos responsáveis pelo desencadeamento de alterações de hipersensibilidade na esquistossomose hepática poderiam ser derivados do *S. mansoni* e seus produtos ou os produtos de desintegração do próprio fígado, como foi recentemente sugerido²³, ou de ambos estes fatores.

SUMMARY

Pathology of advanced liver schistosomiasis.

Changes characteristic of postnecrotic cirrhosis and of active chronic hepatitis were found in high incidence among twenty five cases of advanced hepatic schistosomiasis. Cirrhotic changes occurred focally and may have been induced by ischemic necrosis. The latter could result from either intra-

hepatic portal vein thrombosis or prolonged vascular spasm during the episodes of gastrointestinal bleeding.

Active chronic hepatitis is possibly an expression of a chronic immunologic response, either to schistosomal antigens or to liver cell breakdown products, or to both.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, Z. A.; PARONETTO, F. & POPPER, H. — Immunocytochemical studies in schistosomiasis. Amer. J. Pathol. 39:589-598, 1961.
2. ANDRADE, Z. A.; SANTANA F^o, S. & RUBIN, E. — Hepatic changes in advanced schistosomiasis. (no prelo)
3. BARRETO Neto, M. — Patologia e classificação das cirroses hepáticas. Rio de Janeiro, 1955. Tese.
4. BERNHARD, W. & GRANBOULAN, N. — Ultrastructure of immunologically competent cells. (In WOLSTENHOLME, G. E. W. & O'CONNOR, M., ed. — Ciba foundation symposium on cellular aspects of immunity. London, Churchill, 1960. p. 92-121).
5. BOGLIOLO, L. — The anatomical picture of the liver in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. Ann. trop. Med. & Parasitol. 51: 1-14, 1957.
6. BOGLIOLO, L. — Sobre o quadro anatômico do fígado na forma hépato-esplênica da esquistossomose mansônica. Hospital, Rio de Janeiro 45:283-306, 1954.
7. BURNET, F. M. — The new approach to immunology. New England J. Med. 264:24-34, 1961.
8. COELHO, R. B.; MENEZES, H. & MAGALHAES F^o, A. — Schistosomiasis mansoni experimental. Rev. brasil. Med. 6:378-383, 1949.
9. FAIRLEY, N. H. — A comparative study of experimental bilharziasis in monkeys contrasted with the hitherto described lesions in man. J. Pathol. & Bacteriol. 23:289-314, 1920.
10. HAMILTON, P. K.; HUTCHISON, H. S.; JAMISON, P. W. & JONES jr., H. L. — The pathology and pathogenesis of hepatosplenic disease associated with schistosomiasis: the Egyptian splenomegaly. Amer. J. clin. Pathol. 32:18-33, 1959.
11. HASHEM, M. — The aetiology and pathogenesis of the endemic form of hepatosplenomegaly: the Egyptian splenomegaly. J. Roy. Egypt. med. Assn. 30:48-79, 1947.
12. HOEPLI, R. — Histological observations in experimental schistosomiasis japonica. Chinese med. J. 46:1179-1186, 1932.
13. KAGAN, I. G. — Contributions to the immunology and serology of schistosomiasis. Rice Inst. Pamphlet 45:151-183, 1958.
14. KOPPISCH, E. — Studies on schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. IV. The pathological anatomy of experimental schistosomiasis mansoni in the rabbit and albino rat. Puerto Rico J. publ. Health & trop. Med. 13:1-54, 1937.
15. KOPPISCH, E. — Studies on schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. VI. Morbid anatomy of the disease as found in Puerto Ricans. Puerto Rico J. publ. Health & trop. Med. 16:395-435, 1941.
16. LICHTENBERG, F. — Lesions of the intra-hepatic portal radicles in Manson's schistosomiasis. Amer. J. Pathol. 31:757-771, 1955.
17. MAGALHAES F^o, A.; MENEZES, H. & COELHO, R. B. — Patogênese da fibrose hepática na esquistossomose mansoni: estudo das alterações vasculares portais mediante modelo plástico. Rev. Assoc. med. brasil. 6: 284-294, 1960.
18. MAGALHAES F^o, A. G. — Morfogênese da fibrose hepática da esquistossomose mansônica humana. Recife, 1952. Tese.
19. OLIVER-GONZALEZ, J. — Anti-egg precipitins in the serum of humans infected with *Schistosoma mansoni*. J. infect. Dis. 95:86-91, 1954.
20. PAPIRMEISTER, B. & BANG, F. B. — The *in vitro* action of immune sera on cercariae of *Schistosoma mansoni*. Amer. J. Hyg. 48: 74-80, 1948.
21. PUCCI, H. & CARVALHAL, S. S. — Hepatic cirrhosis in schistosomiasis. World Congr. Gastroenterol. 1:213-216, 1958.
22. RASO, P. — Lesões vasculares intra-hepáticas na forma hépato-esplênica da esquistossomose mansônica. Hospital, Rio de Janeiro 52:517-550, 1957.
23. SENTERFIT, L. B. — Immobilization of *Schistosoma mansoni* miracidia by immune serum. Proc. Soc. exper. Biol. & Med. 84: 5-7, 1953.
24. SYMMERS, W. St. C. — Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of the ova of *Bilharzia haematobia*. J. Pathol. & Bacteriol. 9:237-239, 1904.
25. TOLEDO, J.; LIMA, A. O. & FRAGA F^o, C. — Auto-anticorpos anti-fígado na esquistossomose: trabalho apresentado ao XIII Congr. brasil. Gastroenterol., Recife, julho de 1961.

Recebido para publicação em 23 fevereiro 1962.